

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

V.A. 2003-07-27  
10/623, 757  
Filed July 27, 2003  
BS&B, LLP  
Docu + 2003-07-27-0265P  
(703) 205-0000  
1 04 2

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 7月22日

出願番号  
Application Number: 特願2002-212053  
[ST. 10/C]: [JP 2002-212053]

出願人  
Applicant(s): 旭化成株式会社

2003年 7月30日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3060811

【書類名】 特許願

【整理番号】 A21395M

【提出日】 平成14年 7月22日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

    【住所又は居所】 静岡県田方郡大仁町三福 6 3 2 番地の 1

    【氏名】 山田 林太郎

【発明者】

    【住所又は居所】 静岡県富士市鮫島 2 番地の 1 旭化成株式会社内

    【氏名】 瀬戸 実

【特許出願人】

    【識別番号】 000000033

    【氏名又は名称】 旭化成株式会社

【代理人】

    【識別番号】 110000109

    【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

    【代表者】 今村 正純

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 170347

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

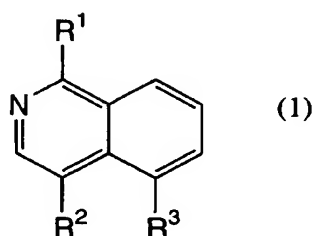
【書類名】 明細書

【発明の名称】 5-置換イソキノリン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の式(1)：

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し；

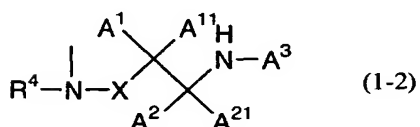
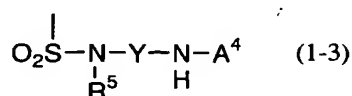
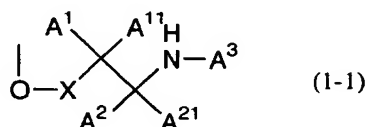
R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、－(C<sub>2-3</sub>アルキレン)O(G<sup>1</sup>)、－(C<sub>2-3</sub>アルキレン)CO<sub>2</sub>(G<sup>1</sup>)、－N(G<sup>2</sup>)(G<sup>3</sup>)、－O(C<sub>2-3</sub>アルキレン)O(G<sup>1</sup>)、－NH(C<sub>2-3</sub>アルキレン)O(G<sup>1</sup>)、－NH(C<sub>2-3</sub>アルキレン)N(G<sup>2</sup>)(G<sup>3</sup>)、C<sub>2-3</sub>アルケニル基、C<sub>2-3</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、－(C<sub>2-3</sub>アルキレン)SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、－S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)、又は－O(C<sub>2-3</sub>アルキレン)SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)を示し；

G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>及びG<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

pは0～2の整数を示し；

R<sup>3</sup>は、下記の式(1-1)、式(1-2)、又は式(1-3)を示す。

【化2】



{上記式中、

A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>2</sup>、及びA<sup>21</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

A<sup>3</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

Xは、プロピレン基、ブチレン基、—C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)—、—C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)—C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)—、又は単結合を示し；

A<sup>5</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

A<sup>3</sup>及びA<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>1</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>6</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>6</sup>、A<sup>1</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>1</sup>及びA<sup>6</sup>、並びにA<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>からなる群から選ばれるいずれか1個以上の組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基は互いに結合して5員、又は6員の環を形成してもよく；

R<sup>4</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

Yは、C<sub>2-6</sub>アルキレン基、C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基、フェニル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基、ベンジル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基、—(C<sub>1-6</sub>アルキレン)フェニレン(C<sub>1-6</sub>アルキレン)—、1,2-シクロヘキシレン基、又は1,3-シクロヘキシレン基を示し；

A<sup>4</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示すか、あるいはYにおけるアルキレン部分のいずれかの炭素と連結されることにより、4員ないし7員の環を形成してもよく；

R<sup>5</sup>は、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)(シクロアルキル)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)(アリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)(ヘテロアリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)S(O)<sub>q</sub>(シクロアルキル)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)S(O)<sub>q</sub>(アリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)S(O)<sub>q</sub>(ヘテロアリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)N(G<sup>6</sup>)(シクロアルキル)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)N(G<sup>6</sup>)(アリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)N(G<sup>6</sup>)(ヘテロアリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)CON(G<sup>6</sup>)(シクロアルキル)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)CON(G<sup>6</sup>)(アリール)、又は—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)CON(G<sup>6</sup>)(ヘテロアリール)を示し；



G<sup>6</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

q は、0～2の整数を示し；

該（アリアル）は、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、CF<sub>3</sub>基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、シアノ基、-N（G<sup>7</sup>）（G<sup>8</sup>）、-CO<sub>2</sub>（G<sup>9</sup>）、-S（O）<sub>r</sub>（G<sup>9</sup>）、又は-N（G<sup>9</sup>）SO<sub>2</sub>（C<sub>1-6</sub>アルキル）からなる群から選ばれた1個以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル基であり、

G<sup>9</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

G<sup>7</sup>及びG<sup>8</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示すか、あるいは、該（アリアル）中の-N（G<sup>7</sup>）（G<sup>8</sup>）全体として、該窒素原子の他、酸素原子、又はイオウ原子、又はN（G<sup>10</sup>）基を含んでいてもよい4員ないし7員の環を形成していてもよく；

G<sup>10</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

該（ヘテロアリアル）は、ピラニル、ピラジニル、ジオキソリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、テトラゾリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はトリアゾリルから選ばれ、場合によっては、これらは、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又はハロゲン原子からなる群から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよく；

r は0～2の整数を示す。}

ただし、R<sup>1</sup>、及びR<sup>2</sup>が水素原子であり、かつR<sup>3</sup>が式（1-1）で表される基であるときには、A<sup>3</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基ではなく、かつA<sup>3</sup>及びA<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>1</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>、並びにA<sup>3</sup>及びA<sup>6</sup>からなる群から選ばれるいずれか1個以上の組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基は互いに結合して5員、又は6員の環を形成する。］で表される化合物又はその塩。

【請求項2】 R<sup>3</sup>が式（1-1）で表される基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】 R<sup>3</sup>が式（1-2）で表される基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】  $R^3$  が式 (1-3) で表される基である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】 式 (1) で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

【請求項 6】 有効成分である式 (1) で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態の請求項 5 に記載の医薬。

【請求項 7】 ミオシン制御軽鎖リン酸化を阻害する請求項 5 又は 6 に記載の医薬。

【請求項 8】 Rho/Rho キナーゼ経路を阻害する請求項 5 又は 6 に記載の医薬。

【請求項 9】 緑内障の予防及び／又は治療に用いる請求項 5 又は 6 に記載の医薬。

【請求項 10】 式 (1) で表される化合物又はその塩を含むミオシン制御軽鎖リン酸化阻害剤。

【請求項 11】 式 (1) で表される化合物又はその塩を含む Rho/Rho キナーゼ経路阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な 5-置換イソキノリン誘導体又はその塩、及び該 5-置換イソキノリン誘導体又はその塩を有効成分として含む医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

細胞の運動には収縮、遊走、放出、凝集などがあるが、これら細胞運動にはミオシン制御軽鎖のリン酸化が重要である。ミオシン制御軽鎖とは、温血動物の平滑筋細胞および、例えば好中球、血小板、神経細胞など各種非筋細胞に存在するミオシンを構成する分子量約 20 kDa のサブユニットのことである (Barany, K., et al., Biochemistry of smooth muscle contraction. pp.21-pp35, 1996)。温血動物の平滑筋細胞および、例えば好中球、血小板、神経細胞など各種非筋細胞に存在するミオシンは分子量約 200 kDa のミオシン重鎖サブユニット、分子

量約 2 0 KDa のミオシン制御軽鎖サブユニットおよび分子量約 1 7 KDa のミオシン構成軽鎖サブユニットより構成されている。ミオシン制御軽鎖はミオシン軽鎖リン酸化酵素 (Myosin light chain kinase) により主にリン酸化されミオシン重鎖サブユニットに存在するミオシン ATPase 活性を上昇させる (Barany, M., et al., Biochemistry of smooth muscle contraction. pp.321-pp339, 1996)。ミオシン ATPase 活性が上昇した活性化ミオシンはアクチンとの相互作用が可能となり細胞骨格の運動装置を活性化させ細胞運動を活発にすることが知られている。すなわち、ミオシンの活性化が細胞収縮に関係することが知られている (Kamm, K., et al., Annu. Rev. Physiol. 51, pp.299-313, 1989)。またミオシンの活性化が細胞遊走と関係することが知られている (Niggli, V., FEBS Lett., 445, pp.69-72, 1999)。さらに、ミオシンの活性化が細胞放出と関係することが知られている (Kitani, S., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 183, pp.48-54, 1992)。また、ミオシンの活性化が細胞凝集と関係することが知られている (Itoh, K., et al., Biochim. Biophys. Acta., 1136, pp.52-56, 1992)。

これらの知見から、ミオシン制御軽鎖のリン酸化を阻害する薬剤は細胞収縮、細胞遊走、細胞放出、細胞凝集を抑制すると考えられる。

### 【 0 0 0 3 】

細胞収縮は各種平滑筋層の収縮に関連した疾患に深く関与している。これらの疾患としては、例えば高血圧 (A.P. Samlyo et al., Rev. physiol. Biochem. Pharmacol., Vol. 134, pp.209-34, 1999)、狭心症 (Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., Vol. 43, No. 4, pp.1029-39, 1999; Satoh, H., et al., Jpn. J. Pharmacol., 79(suppl), 211p, 1999)、脳血管れん縮 (佐藤元彦ら, 第57回日本脳外科学会総会抄録集, 153, 1998; N. Ono et al., Pharmacol. Ther. Vol. 82, No.2-3, pp.123-31, 1991; Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., Vol.43, No.4, pp.1029-39, 1999)、勃起障害 (Andersson, K.E. et al., World J. Vrol. 15, pp.14-20, 1997)、気管支喘息 (飯塚邦彦、アレルギー, 47, 943, 1998; 飯塚邦彦ら, 日本呼吸学雑誌, 37, 196, 1999) 等が挙げられる。

また、細胞遊走は各種細胞の遊走に関連した疾患に深く関与しており、これらの

疾患としては、例えば、癌浸潤・転移 (Itoh, K. et al., Nat. Med., Vol5, No. 2, pp.221-5, 1999、Keely, P. et al., Trends Cell Biol. Vol8, No.3, pp.101-6, 1998)、腎炎 (藤本修ら, 日本内科学雑誌, 88(1), pp.148-58, 1998) 等が例示される。

#### 【0 0 0 4】

さらに、細胞の放出は各種アレルギーなどに深く関与しており (Keane-Myers A. ら, Curr. Allergy Asthma Rep. 1(6):550-557, 2001)、さらに、細胞の凝集は血栓症などに深く関与していると考えられている (Naka, K. et al., Blood, Vol.90, No.10, pp.3736-42., 1997)。

これらの知見から、ミオシン制御軽鎖のリン酸化を阻害する薬剤である本発明のミオシン制御軽鎖リン酸化阻害剤は、細胞の収縮に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患及び／又は細胞の凝集に関連した疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であると考えられる。

一方、イソキノリン誘導体である 1 - (5 - イソキノリンスルフォニル) - 2 - メチルピペラジン (H-7) が、腸間膜動脈 (Suzuki, A. et al., Br. J. Pharmacol., 109, pp.703-712, 1993)、虹彩平滑筋 (Howe, P. H. et al., Biochem J., 255, pp423-429, 1988) および星状細胞 (Mobley P. L., et al., Exp. Cell Res., 214, pp55-66, 1994) のミオシン制御軽鎖のリン酸化を阻害することが報告されている。

#### 【0 0 0 5】

##### 【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

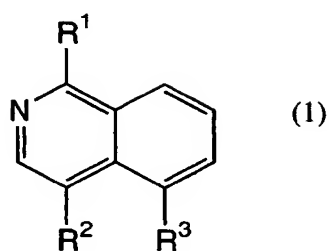
従来、ミオシン制御軽鎖のリン酸化を強力に阻害する作用を有する新規な化合物の提供が求められていた。

本発明者らはイソキノリン誘導体の生理作用に着目し、イソキノリン誘導体を種々合成して薬理作用を研究した結果、下記の一般式 (1) で表される化合物又はその塩が所望の薬理作用を有しており、細胞の収縮に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患および細胞の凝集に関連した疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

#### 【0 0 0 6】

すなわち、本発明は、下記の式 (1) :

【化 3】



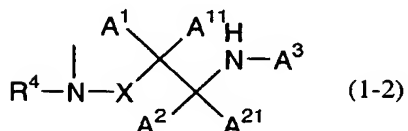
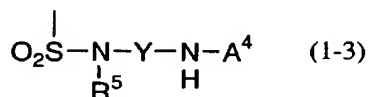
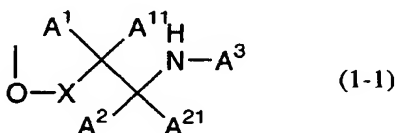
[式中、 $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し；

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $-(C_{2-3}$ アルキレン)O ( $G^1$ )、 $-(C_{2-3}$ アルキレン)CO<sub>2</sub> ( $G^1$ )、 $-N$  ( $G^2$ ) ( $G^3$ )、 $-O$  ( $C_{2-3}$ アルキレン)O ( $G^1$ )、 $-NH$  ( $C_{2-3}$ アルキレン)O ( $G^1$ )、 $-NH$  ( $C_{2-3}$ アルキレン)N ( $G^2$ ) ( $G^3$ )、 $C_{2-3}$ アルケニル基、 $C_{2-3}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-(C_{2-3}$ アルキレン)SO<sub>2</sub> ( $C_{1-6}$ アルキル)、 $-S$  (O)<sub>p</sub> ( $C_{1-6}$ アルキル)、又は $-O$  ( $C_{2-3}$ アルキレン)SO<sub>2</sub> ( $C_{1-6}$ アルキル)を示し；

$G^1$ 、 $G^2$ 及び $G^3$ は、それぞれ独立に、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基を示し；  
pは0～2の整数を示し；

$R^3$ は、下記の式 (1-1)、式 (1-2)、又は式 (1-3) を示す。

【化 4】



{上記式中、

$A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^2$ 、及び $A^{21}$ は、それぞれ独立に、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル

基を示し；

A<sup>3</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

Xは、プロピレン基、ブチレン基、—C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)—、—C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)—C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)—、又は単結合を示し；

A<sup>5</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

A<sup>3</sup>及びA<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>1</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>6</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>6</sup>、A<sup>1</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>1</sup>及びA<sup>6</sup>、並びにA<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>からなる群から選ばれるいずれか1個以上の組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基は互いに結合して5員、又は6員の環を形成してもよく；

R<sup>4</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

Yは、C<sub>2-6</sub>アルキレン基、C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基、フェニル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基、ベンジル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基、—(C<sub>1-6</sub>アルキレン)フェニレン(C<sub>1-6</sub>アルキレン)—、1,2-シクロヘキシレン基、又は1,3-シクロヘキシレン基を示し；

A<sup>4</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示すか、あるいはYにおけるアルキレン部分のいずれかの炭素と連結されることにより、4員ないし7員の環を形成してもよく；

R<sup>5</sup>は、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)(シクロアルキル)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)(アリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)(ヘテロアリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)S(O)<sub>q</sub>(シクロアルキル)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)S(O)<sub>q</sub>(アリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)S(O)<sub>q</sub>(ヘテロアリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)N(G<sup>6</sup>)(シクロアルキル)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)N(G<sup>6</sup>)(アリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)N(G<sup>6</sup>)(ヘテロアリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)CON(G<sup>6</sup>)(シクロアルキル)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)CON(G<sup>6</sup>)(アリール)、又は—(C<sub>2-6</sub>アルキレン)CON(G<sup>6</sup>)(ヘテロアリール)を示し；

G<sup>6</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；

qは、0～2の整数を示し；

該（アリール）は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $CF_3$ 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、シアノ基、 $-N(G^7)(G^8)$ 、 $-CO_2(G^9)$ 、 $-S(O)_r(G^9)$ 、又は $-N(G^9)SO_2(C_{1-6}アルキル)$  からなる群から選ばれた 1 個以上の置換基によって置換されていてもよいフェニル基であり、

$G^9$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基を示し；

$G^7$ 及び $G^8$ は、それぞれ独立に、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基を示すか、あるいは、該（アリール）中の $-N(G^7)(G^8)$ 全体として、該窒素原子の他、酸素原子、又はイオウ原子、又は $N(G^{10})$ 基を含んでいてもよい 4 員ないし 7 員の環を形成していてもよく；

$G^{10}$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基を示し；

該（ヘテロアリール）は、ピラニル、ピラジニル、ジオキサソリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、テトラゾリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はトリアゾリルから選ばれ、場合によっては、これらは、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又はハロゲン原子からなる群から選ばれる 1 個以上の置換基によって置換されていてもよく；

$r$  は 0 ～ 2 の整数を示す。}

ただし、 $R^1$ 、及び $R^2$ が水素原子であり、かつ $R^3$ が式（1-1）で表される基であるときには、 $A^3$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基ではなく、かつ $A^3$ 及び $A^2$ 、 $A^3$ 及び $A^1$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ 、並びに $A^3$ 及び $A^6$ からなる群から選ばれるいずれか 1 個以上の組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基は互いに結合して 5 員、又は 6 員の環を形成する。］で表される化合物又はその塩を提供するものである。

#### 【0007】

別の観点からは、本発明により、上記の一般式（1）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。上記の医薬はミオシン制御軽鎖のリン酸化阻害作用を有しており、例えば、細胞の収縮に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患及び／又は細

胞の凝集に関連した疾患などの予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

さらに別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記の一般式（１）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の使用、細胞の収縮に関連した疾患、細胞の遊走に関連した疾患、細胞の放出に関連した疾患および細胞の凝集に関連した疾患などの予防及び／又は治療方法であって、上記の一般式（１）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

#### 【 0 0 0 8 】

さらに、上記の一般式（１）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、細胞のミオシン制御軽鎖リン酸化量を減少させる医薬、上記の一般式（１）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、細胞収縮阻害作用を有する医薬、上記の一般式（１）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、細胞遊走阻害作用を有する医薬、上記の一般式（１）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、細胞放出阻害作用を有する医薬、上記の一般式（１）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、細胞凝集阻害作用を有する医薬、及び上記の一般式（１）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、Rho / Rhoキナーゼ経路を阻害する医薬が提供される。

また、式（１）で表される化合物又はその塩を含むミオシン制御軽鎖リン酸化阻害剤、及び式（１）で表される化合物又はその塩を含むRho/Rhoキナーゼ経路阻害剤も本発明により提供される。

#### 【 0 0 0 9 】

##### 【発明の実施の形態】

本明細書において、アルキルとしては、直鎖又は分枝鎖のアルキルのいずれでもよく、例えばC<sub>1-6</sub>アルキルとしては、炭素数1ないし6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキルを包含し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第2ブチル、第3ブチル、ペンチル、2-メチルブチル、ヘキ



シルなどが例示される。R<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>におけるC<sub>1-6</sub>アルキル基としては、それぞれ独立に、メチル基、又はエチル基が好ましい。R<sup>2</sup>においては、特にメチル基が好ましい。

ハロゲン、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれであってもよい。特に、R<sup>1</sup>におけるハロゲン原子としては、塩素原子が好ましく、また、R<sup>2</sup>におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、又は臭素原子が好ましく、特にフッ素原子が好ましい例として挙げられる。

#### 【0010】

アルコキシ基としては、特に限定されないが、例えばC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であれば、炭素数1ないし6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシを包含し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などが例示される。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のアルコキシ基としては、メトキシ基、又はエトキシ基が好ましく、特に、メトキシ基が好ましい例として挙げられる。

R<sup>1</sup>としては、水素原子、水酸基、又はアミノ基が好ましい。R<sup>1</sup>としては、これらのいずれか2つを選択することも好ましいし、また水素原子等のそれぞれを選択することも好ましい。

R<sup>2</sup>としては、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、-N(G<sup>2</sup>)(G<sup>3</sup>)、C<sub>2-3</sub>アルケニル基、C<sub>2-3</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は-S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)が好ましい。

#### 【0011】

さらにR<sup>2</sup>としては、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、-N(G<sup>2</sup>)(G<sup>3</sup>)、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基が好ましい。

さらにまた、その他の好ましい例を挙げると以下の通りである。

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-3</sub>アルケニル基、C<sub>2-3</sub>アルキニル基、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基が好ましい。

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は-S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)が好ましい。

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましく、このうち、水素原子、ハロゲン原子の組み合わせや、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基の組み合

わせが好ましい例として挙げられる。

【0012】

$R^2$ としては、 $-(C_{2-3}\text{アルキレン})O(G^1)$ であることが好ましく、より具体的には、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、又は3-メトキシプロピル基が好ましい例として挙げられる。

$R^2$ としては、 $-(C_{2-3}\text{アルキレン})CO_2(G^1)$ であることが好ましく、より具体的には、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、2-メトキシカルボニルエチル基、又は3-メトキシカルボニルプロピル基が好ましい例として挙げられる。

$R^2$ としては、 $-N(G^2)(G^3)$ であることが好ましく、より具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基が好ましい例として挙げられる。

$R^2$ としては、 $-O(C_{2-3}\text{アルキレン})O(G^1)$ であることが好ましく、より具体的には、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、2-メトキシエトキシ基、又は3-メトキシプロピルオキシ基が好ましい例として挙げられる。

【0013】

$R^2$ としては、 $-NH(C_{2-3}\text{アルキレン})O(G^1)$ であることが好ましく、より具体的には、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、3-(ヒドロキシプロピル)アミノ基、2-(メトキシエチル)アミノ基、又は3-(メトキシプロピル)アミノ基が好ましい例として挙げられる。

$R^2$ としては、 $-NH(C_{2-3}\text{アルキレン})N(G^2)(G^3)$ であることが好ましく、より具体的には、2-アミノエチルアミノ基、3-アミノプロピルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、3-(メチルアミノ)プロピルアミノ基、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基、又は3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ基が好ましい例として挙げられる。

$R^2$ としては、 $C_{2-3}$ アルケニル基であることが好ましく、より具体的には、エテニル基、又は2-プロペニル基が好ましい例として挙げられる。

$R^2$ としては、 $C_{2-3}$ アルキニル基であることが好ましく、より具体的には、エチ

ニル基、又は 2-プロピニル基が好ましい例として挙げられる。

【0014】

$R^2$ としては、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であることが好ましく、より具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、又はイソプロポキシ基が好ましく、特に、メトキシ基が好ましい例として挙げられる。

$R^2$ としては、 $-(C_{2-3}\text{アルキレン})SO_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ であることが好ましく、より具体的には、2-(メタンスルホニル)エチル基、3-(メタンスルホニル)プロピル基、2-(エタンスルホニル)エチル基、又は3-(エタンスルホニル)プロピル基が好ましい例として挙げられる。

$R^2$ としては、 $-S(O)_p(C_{1-6}\text{アルキル})$ であることが好ましい。すなわち、 $-S(C_{1-6}\text{アルキル})$ であるか、 $-SO(C_{1-6}\text{アルキル})$ であるか、または、 $-SO_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ であることが好ましい。より具体的には、 $-S(C_{1-6}\text{アルキル})$ においては、メチルチオ基、又はエチルチオ基が好ましく、 $-SO(C_{1-6}\text{アルキル})$ においては、メチルスルフィニル基、又はエチルスルフィニル基が好ましく、さらに、 $-SO_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ においては、メタンスルホニル基、又はエタンスルホニル基が好ましい例として挙げられる。

【0015】

$R^2$ は、 $-O(C_{2-3}\text{アルキレン})SO_2(C_{1-6}\text{アルキル})$ であることが好ましく、より具体的には、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、3-(メタンスルホニル)プロポキシ基、2-(エタンスルホニル)エトキシ基、又は3-(エタンスルホニル)プロポキシ基が好ましい例として挙げられる。

$R^3$ は、式(1-1)、又は式(1-2)、又は式(1-3)で示される基が好ましい。これらのいずれか、またいずれか2つの組み合わせも好ましい例として挙げられる。

【0016】

$A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^2$ 、又は $A^{21}$ は、同一または異なっているが、水素原子、又はメチル基であることが好ましい。特に、これら全ての置換基が、水素原子であることが好ましく、またこれらの置換基の任意の一つがメチル基であり、残りのすべてが水素原子であることも好ましい。

A<sup>3</sup>は、水素原子、メチル基、又はエチル基であることが好ましく、水素原子であることが特に好ましい。

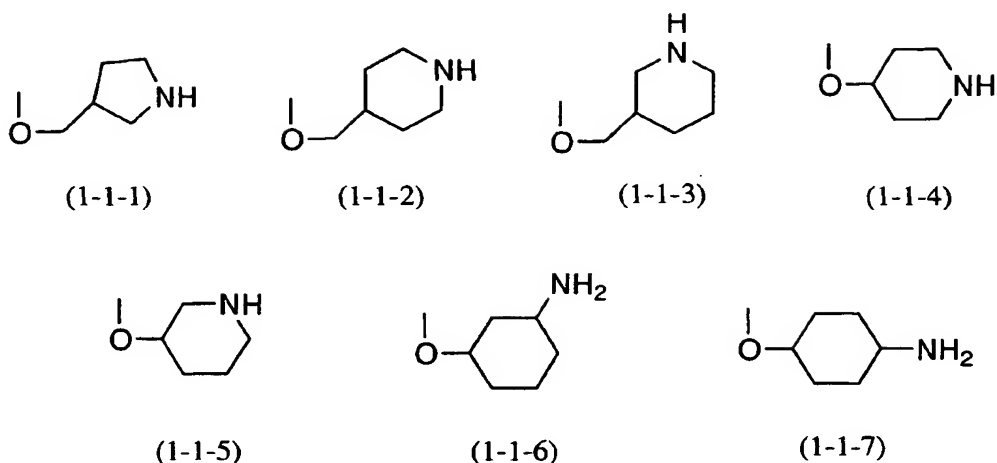
Xは、プロピレン基、ブチレン基、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ の組み合わせが好ましく、また、プロピレン基、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ の組み合わせも好ましい。 $-C(A^5)(A^{51})-$ としては、メチレン基が、又 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ としては、エチレン基がそれぞれ例示される。

またさらにR<sup>3</sup>に関連して、本発明においては、A<sup>3</sup>及びA<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>1</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>6</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>6</sup>、A<sup>1</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>1</sup>及びA<sup>6</sup>、並びにA<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>からなる群から選ばれるいずれか1個以上の組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基は互いに結合して5員、又は6員の環を形成してもよく、この場合に、いずれか1個の組み合わせであることが特に好ましい。なお、上記の「アルキル基は互いに結合して5員、又は6員の環を形成」するに際して、アルキル基同士の結合はアルキル基の末端に限らず、アルキル基の任意の部位において結合することができる。さらに、A<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>において、またA<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>において、またはA<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>において、またA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>のいずれかにおいて環が形成されるに際して、A<sup>11</sup>、A<sup>2</sup>、及びA<sup>21</sup>が水素原子であることが特に好ましい。

#### 【0017】

具体的には、上述の組み合わせによる環が形成されている例としては、式(1-1)全体の構造として、以下のいずれかの環が挙げられる。

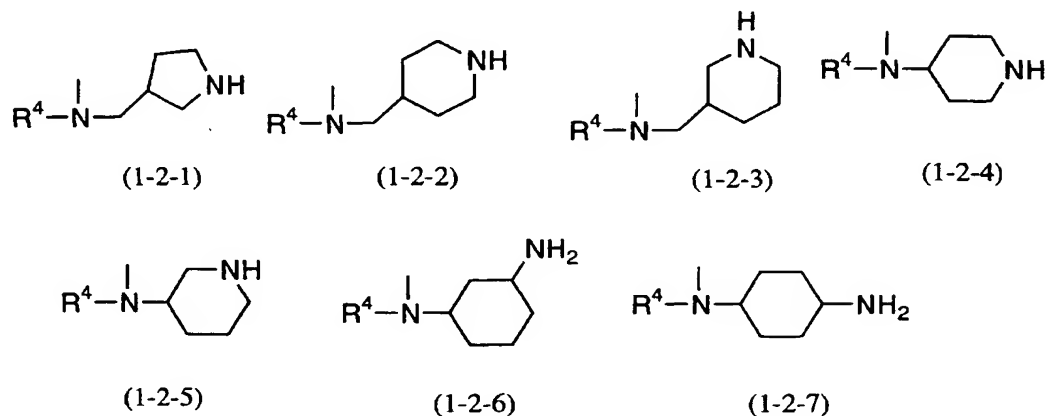
## 【化5】



このうち、式(1-1-4)、式(1-1-5)、式(1-1-6)、及び式(1-1-7)が、好ましい。

また、上述の組み合わせによる環が形成されている例としては、式(1-2)全体の構造として、以下のいずれかの環が挙げられる。

## 【化6】



このうち、式(1-2-4)、式(1-2-5)、式(1-2-6)、及び式(1-2-7)が、好ましい。

## 【0018】

R<sup>4</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましく、水素原子が好ましい。

Yは、C<sub>2-6</sub>アルキレン基、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基が好ましい。C<sub>2-6</sub>アルキレン基としては、エチレン基、1,3-プロピレン基、又は1,4-ブチレン基が好ましい例として挙げられる。また、C<sub>1-6</sub>アル

キル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基としては、1, 2-プロピレン基、又は1, 3-ブチレン基が好ましい例として挙げられる。

Yにおける、フェニル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基としては、1-(フェニル)エチレン、又は2-(フェニル)プロピレンが挙げられる。

Yにおける、ベンジル基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキレン基としては、1-(ベンジル)エチレン、又は2-(ベンジル)プロピレンが好ましい例として挙げられる。

Yにおける、-(C<sub>1-6</sub>アルキレン)フェニレン(C<sub>1-6</sub>アルキレン)-は、1, 3-キシリレン基、又は1, 4-キシリレン基が好ましい。

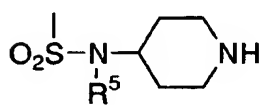
Yは、1, 3-シクロヘキシレンが好ましい。

#### 【0019】

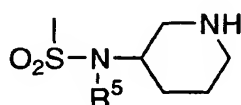
A<sup>4</sup>は、水素原子、メチル基、又はエチル基であることが好ましく、水素原子であることが特に好ましい。

A<sup>4</sup>は、前述の他、Yにおけるアルキレン部分のいずれかの炭素と連結されることにより、4員ないし7員の環を形成してもよい。具体的には、上述の組み合わせによる環が形成されている例としては、式(1-3)全体の構造として、以下のいずれかの環が挙げられる。

#### 【化7】



(1-3-1)



(1-3-2)

#### 【0020】

このうち、式(1-3-1)が、好ましい。

R<sup>5</sup>は、-(C<sub>2-6</sub>アルキレン)(シクロアルキル)、-(C<sub>2-6</sub>アルキレン)(アリール)、-(C<sub>2-6</sub>アルキレン)(ヘテロアリール)、-(C<sub>2-6</sub>アルキレン)S(O)<sub>p</sub>(シクロアルキル)、-(C<sub>2-6</sub>アルキレン)S(O)<sub>p</sub>(アリール)、又は-(C<sub>2-6</sub>アルキレン)S(O)<sub>p</sub>(ヘテロアリール)が好ましい。

$R^5$ は—(C<sub>2-6</sub>アルキレン) (アリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン) (ヘテロアリール)、—(C<sub>2-6</sub>アルキレン) S(O)<sub>p</sub> (アリール)、又は—(C<sub>2-6</sub>アルキレン) S(O)<sub>p</sub> (ヘテロアリール) が好ましい。

$R^5$ は—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) (アリール)、—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) (ヘテロアリール)、—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) S(O)<sub>p</sub> (アリール)、又は—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) S(O)<sub>p</sub> (ヘテロアリール) が好ましい。

$R^5$ は—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) (アリール)、又は—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) S(O)<sub>p</sub> (アリール) が好ましい。

$R^5$ は—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) (アリール)、—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) (ヘテロアリール)、—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) S (アリール)、—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) S (ヘテロアリール)、—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) SO<sub>2</sub> (アリール)、又は—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) SO<sub>2</sub> (ヘテロアリール) が好ましい。

$R^5$ は—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) (アリール)、—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) S (アリール)、又は—(C<sub>2-4</sub>アルキレン) SO<sub>2</sub> (アリール) が好ましい。

#### 【0021】

$R^5$ の—(C<sub>2-6</sub>アルキレン) (シクロアルキル) としては、2—(シクロペンチル) エチル基、3—(シクロペンチル) プロピル基、2—(シクロヘキシル) エチル基、又は3—(シクロヘキシル) プロピル基が好ましい。

$R^5$ の—(C<sub>2-6</sub>アルキレン) (アリール) としては、2—(アリール) エチル基、3—(アリール) プロピル基、又は4—(アリール) ブチル基が好ましい。なお、アリールは後述の通りである。

$R^5$ の—(C<sub>2-6</sub>アルキレン) (ヘテロアリール) としては、2—(ヘテロアリール) エチル基、3—(ヘテロアリール) プロピル基、又は4—(ヘテロアリール) ブチル基が好ましい。なお、ヘテロアリールは後述の通りである。

$R^5$ の—(C<sub>2-6</sub>アルキレン) S(O)<sub>p</sub> (シクロアルキル) としては、2—(シクロペンチルチオ) エチル基、2—(シクロヘキシルチオ) エチル基、2—(シクロペンチルスルホニル) エチル基、又は2—(シクロヘキシルスルホニル) エチル基が好ましい例として挙げられる。なお、シクロアルキルは後述の通りである。

R<sup>5</sup>の- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) S (O)<sub>p</sub> (アリール) としては、2- (アリールチオ) エチル基、又は2- (アリールスルホニル) エチル基が好ましい。

R<sup>5</sup>の- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) S (O)<sub>p</sub> (ヘテロアリール) としては、2- (ヘテロアリールチオ) エチル基、又は2- (ヘテロアリールスルホニル) エチル基が好ましい。

#### 【0022】

R<sup>5</sup>は、- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) N (G<sup>6</sup>) (シクロアルキル)、- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) N (G<sup>6</sup>) (アリール)、又は- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) N (G<sup>6</sup>) (ヘテロアリール) が好ましい。

R<sup>5</sup>は、- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) N (G<sup>6</sup>) (シクロアルキル) が好ましく、より具体的には、2- (シクロペンチルアミノ) エチル基、2- (シクロヘキシルアミノ) エチル基、2- (N-シクロペンチル-N-メチルアミノ) エチル基、又は2- (N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ) エチル基が好ましい。

R<sup>5</sup>は、- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) N (G<sup>6</sup>) (アリール) が好ましく、より具体的には、2- (アリールアミノ) エチル基、又は2- (N-アリール-N-メチルアミノ) エチル基が好ましい。

R<sup>5</sup>は、- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) N (G<sup>6</sup>) (ヘテロアリール) が好ましく、より具体的には、2- (ヘテロアリールアミノ) エチル基、又は2- (N-ヘテロアリール-N-メチルアミノ) エチル基が好ましい。

R<sup>5</sup>は、- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) CON (G<sup>6</sup>) (シクロアルキル)、- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) CON (G<sup>6</sup>) (アリール)、又は- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) CON (G<sup>6</sup>) (ヘテロアリール) が好ましい。

#### 【0023】

R<sup>5</sup>は、- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) CON (G<sup>6</sup>) (シクロアルキル) が好ましく、より具体的には、2- (シクロペンチルアミノカルボニル) エチル基、2- (シクロヘキシルアミノカルボニル) エチル基、2- (N-シクロペンチル-N-メチルアミノカルボニル) エチル基、又は2- (N-シクロヘキシル-N-メチルアミノカルボニル) エチル基が好ましい。

R<sup>5</sup>は、- (C<sub>2-6</sub>アルキレン) CON (G<sup>6</sup>) (アリール) が好ましく、より具



体的には、2-(アリールアミノカルボニル)エチル基、又は2-(N-アリール-N-メチルアミノカルボニル)エチル基が好ましい。

R<sup>5</sup>は-(C<sub>2-6</sub>アルキレン)CON(G<sup>6</sup>)(ヘテロアリール)が好ましく、より具体的には、2-(ヘテロアリールアミノカルボニル)エチル基、又は2-(N-ヘテロアリール-N-メチルアミノカルボニル)エチル基が好ましい。

#### 【0024】

R<sup>5</sup>のアリールは、フェニル基、又はハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、CF<sub>3</sub>基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、シアノ基、-N(G<sup>7</sup>)(G<sup>8</sup>)、-CO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)、-S(O)<sub>r</sub>(G<sup>9</sup>)、-N(G<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)からなる群から選ばれる1以上の置換基によって置換されたフェニルが好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、フェニル基、又はハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、CF<sub>3</sub>基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、シアノ基、-N(G<sup>7</sup>)(G<sup>8</sup>)、-CO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)、-S(O)<sub>r</sub>(G<sup>9</sup>)、-N(G<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)からなる群から選ばれる1つの置換基によって置換されたフェニルが好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、フェニル基、又はハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、CF<sub>3</sub>基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、シアノ基からなる群から選ばれる1以上の置換基によって置換されたフェニルが好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、フェニル基、又はハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、CF<sub>3</sub>基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、シアノ基からなる群から選ばれる1つの置換基によって置換されたフェニルが好ましい。

#### 【0025】

R<sup>5</sup>のアリールは、フェニル基、又は-N(G<sup>7</sup>)(G<sup>8</sup>)、-CO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)、-S(O)<sub>r</sub>(G<sup>9</sup>)、-N(G<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)からなる群から選ばれる1以上の置換基によって置換されたフェニルが好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、フェニル基、又は-N(G<sup>7</sup>)(G<sup>8</sup>)、-CO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)、-S(O)<sub>r</sub>(G<sup>9</sup>)、-N(G<sup>9</sup>)S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)からなる群から選ばれる1つの置換基によって置換されたフェニルが好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、特に、フェニル基が好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上のハロゲン原子によって置換されたフェニル基が好

ましく、該ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個のハロゲン原子によって置換されたフェニル基が好ましく、該ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上のC<sub>1-6</sub>アルキル基によって置換されたフェニル基が好ましい。該C<sub>1-6</sub>アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、又はイソプロピル基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個のC<sub>1-6</sub>アルキル基によって置換されたフェニル基が好ましい。該C<sub>1-6</sub>アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、又はイソプロピル基が、特に好ましい。

#### 【0026】

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上のCF<sub>3</sub>基によって置換されたフェニル基が好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個のCF<sub>3</sub>基によって置換されたフェニル基が好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基によって置換されたフェニル基が好ましい。該C<sub>1-6</sub>アルコキシ基は、メトキシ基、又はエトキシ基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基によって置換されたフェニル基が好ましい。該C<sub>1-6</sub>アルコキシ基は、メトキシ基、又はエトキシ基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上のシアノ基によって置換されたフェニル基が好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個のシアノ基によって置換されたフェニル基が好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上の-N(G<sup>7</sup>)(G<sup>8</sup>)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-N(G<sup>7</sup>)(G<sup>8</sup>)は、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、又はエチルアミノ基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個の-N(G<sup>7</sup>)(G<sup>8</sup>)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-N(G<sup>7</sup>)(G<sup>8</sup>)は、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミ

ノ基、又はエチルアミノ基が、特に好ましい。

【0027】

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上の-CO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-CO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)は、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個の-CO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-CO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)は、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、又はエトキシカルボニル基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上の-S(O)<sub>r</sub>(G<sup>9</sup>)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-S(O)<sub>r</sub>(G<sup>9</sup>)は、メチルチオ基、エチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、又はエタンスルホニル基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個の-S(O)<sub>r</sub>(G<sup>9</sup>)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-S(O)<sub>r</sub>(G<sup>9</sup>)は、メチルチオ基、エチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、又はエタンスルホニル基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上の-S(G<sup>9</sup>)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-S(G<sup>9</sup>)は、メチルチオ基、又はエチルチオ基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上の-SO(G<sup>9</sup>)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-SO(G<sup>9</sup>)は、メチルスルフィニル基、又はエチルスルフィニル基が、特に好ましい。

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上の-SO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-SO<sub>2</sub>(G<sup>9</sup>)は、メタンスルホニル基、又はエタンスルホニル基が、特に好ましい。

【0028】

R<sup>5</sup>のアリールは、1個以上の-N(G<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)によって置換されたフェニル基が好ましい。該-N(G<sup>9</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)は、メタンスルホニルアミノ基、又はエタンスルホニルアミノ基が、特に好ましい。

好ましいR<sup>5</sup>のヘテロアリールとしては、以下のものが挙げられ、これらは、ハ

ロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又はハロゲン原子からなる群から選ばれる1個以上の置換基によって置換されていてもよい。

ピラニル基；ピラジニル基；ジオキソリル基；フリル基；チエニル基；ピリジル基；ピリミジル基；ピリダジニル基；テトラゾリル基；ピロリル基；オキサゾリル基；チアゾリル基；イソオキサゾリル基；イソチアゾリル基；イミダゾリル基；ピラゾリル基；オキサジアゾリル基；チアジアゾリル基；トリアゾリル基；特に好ましくは、2-チエニル基、又は3-チエニル基である。さらに上述の基は、無置換であることも好ましい例として挙げられる。

シクロアルキルは単環性の環状アルキルを意味しており、例えば、3員ないし7員の環を含むことが好ましい。シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルなどを挙げることができ、より好ましくは、シクロペンチル又はシクロヘキシルを挙げることができる。

#### 【0029】

以下に、式(1)化合物に関する好適な例を挙げる。

R<sup>1</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、又はアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、又は水酸基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及び

A<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

### 【0030】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

### 【0031】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又は

A<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

### 【0032】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素

原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

**【0033】**

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

**【0034】**

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、2-メトキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、又は3-メトキシプロピル基であり、 $R^3$ が式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-カルボキシエチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基、3-カルボキシプロピル基、又は3-(メトキシカルボニル)プロピル基であり、 $R^3$ が式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

#### 【0035】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、 $R^3$ が式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、又は3-メトキシプロポキシ基であり、



R<sup>3</sup>が式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシエトキシ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

#### 【0036】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、3-(ヒドロキシプロピル)アミノ基、2-(メトキシエチル)アミノ基、又は3-(メトキシプロピル)アミノ基であり、R<sup>3</sup>が式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、3-アミノプロピルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、3-(メチルアミノ)プロピルアミノ基、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基、又は3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が式(1-1)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、又は2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-1)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれ

る 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して 6 員環を形成している化合物。

【0037】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、エテニル基、又は 2-プロペニル基であり、R<sup>3</sup>が式 (1-1) である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、エテニル基であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は -C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及び A<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及び A<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又は A<sup>2</sup>及び A<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及び A<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して 6 員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、エチニル基、又は 2-プロピニル基であり、R<sup>3</sup>が式 (1-1) である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、エチニル基であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は -C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及び A<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及び A<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又は A<sup>2</sup>及び A<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及び A<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して 6 員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、又はイソプロポキシ基であり、R<sup>3</sup>が式 (1-1) である化合物。

【0038】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は -C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及び A<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及び A<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又は A<sup>2</sup>及び A<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及び A<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して 6 員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エチル基、3-(メタンスルホニル)プロピル基、2-(エタンスルホニル)エチル基、又は 3-(

エタンスルホニル) プロピル基であり、 $R^3$ が式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチルチオ基、エチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、又はエタンスルホニル基であり、 $R^3$ が式(1-1)である化合物。

#### 【0039】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、3-(メタンスルホニル)プロポキシ基、2-(エタンスルホニル)エトキシ基、又は3-(メタンスルホニル)プロポキシ基であり、 $R^3$ が式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が

互いに結合して 6 員環を形成している化合物。

【0040】

R<sup>1</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、又は C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、-C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) -, -C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) -C (A<sup>6</sup>) (A<sup>61</sup>) -, 又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及び A<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及び A<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又は A<sup>1</sup>及び A<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及び A<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及び A<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及び A<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は 5 員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、-C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) -, 又は -C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) -C (A<sup>6</sup>) (A<sup>61</sup>) - であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及び A<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及び A<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又は A<sup>1</sup>及び A<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及び A<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及び A<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及び A<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は 5 員環を形成している化合物。

【0041】

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式 (1-1) であり、Xが、-C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) -, -C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) -C (A<sup>6</sup>) (A<sup>61</sup>) -, 又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及び A<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及び A<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又は A<sup>1</sup>及び A<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及び A<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及び A<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及び A<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6 員環を形成してい

る化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^3$ が、式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子、ハロゲン原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)である化合物。

#### 【0042】

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、

又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

【0043】

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

## 【0044】

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、ハロゲン原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

## 【0045】

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの

組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は 5 員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式 (1-1) であり、X が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び  $A^{61}$  が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び  $A^5$  が、水素原子であるか、又は  $A^1$  及び  $A^3$ 、 $A^2$  及び  $A^3$ 、 $A^2$  及び  $A^5$ 、 $A^3$  及び  $A^5$  からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6 員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式 (1-1) であり、X が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は  $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$  であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び  $A^{61}$  が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び  $A^5$  が、水素原子であるか、又は  $A^2$  及び  $A^5$ 、 $A^3$  及び  $A^5$  からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して 6 員環を形成している化合物。

#### 【0046】

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式 (1-1) である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式 (1-1) であり、X が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び  $A^{61}$  が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び  $A^5$  が、水素原子であるか、又は  $A^1$  及び  $A^3$ 、 $A^2$  及び  $A^3$ 、 $A^2$  及び  $A^5$ 、 $A^3$  及び  $A^5$  からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は 5 員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式 (1-1) であり、X が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は  $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$  であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び  $A^{61}$  が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び  $A^5$  が、水素原子であるか、又は  $A^1$  及び  $A^3$



、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

#### 【0047】

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)である化合物。

$R^1$ が、メトキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

$R^1$ が、メトキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^6)$

1) -であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

【0048】

$R^1$ が、メトキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、メトキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-1)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

$R^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

【0049】

$R^1$ が、水素原子、又はアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

$R^1$ が、水素原子、又はアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ が、水素原子、又は水酸基であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

$R^1$ が、水素原子、又は水酸基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、それぞれ同一又は異なってもよく、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、それぞれ同一又は異なってもよく、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

#### 【0050】

$R^1$ 、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、それぞれ同一又は異なってもよく、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、それぞれ同一又は異なってもよく、水素原子、又は $C_{1-6}$

6アルキル基であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

#### 【0051】

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、それぞれ同一または異なってもよく、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、それぞれ同一または異なってもよく

く、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、それぞれ同一または異なってもよく、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、それぞれ同一または異なってもよく、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

#### 【0052】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)

である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、それぞれ同一または異なっているとしてもよく、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、それぞれ同一または異なっているとしてもよく、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

#### 【0053】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、それぞれ同一または異なっているとしてもよく、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、それぞれ同一または異なっているとしてもよく、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキル基であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチル基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチル基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

#### 【0054】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、2-メトキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、又は3-メトキシプロピル基であり、 $R^3$ が式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-カルボキシエチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基、3-カルボキシプロピル基、又は3-(メトキシカルボニル)プロピル基であり、 $R^3$ が式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

#### 【0055】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-ヒドロキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、又は3-メトキシプロポキシ基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシエトキシ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

#### 【0056】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、3-(ヒドロキシプロピル)アミノ基、2-(メトキシエチル)アミノ基、又は3-(メトキシプロピル)アミノ基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、



A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、3-アミノプロピルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、3-(メチルアミノ)プロピルアミノ基、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基、又は3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

【0057】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、又は2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、エテニル基、又は2-プロペニル基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、エテニル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、エチニル基、又は2-プロピニル基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

【0058】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、エチニル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)

(A<sup>51</sup>) - C (A<sup>6</sup>) (A<sup>61</sup>) - であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。  
R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、又はイソプロポキシ基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、-C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) -、又は-C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) - C (A<sup>6</sup>) (A<sup>61</sup>) - であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

#### 【0059】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エチル基、3-(メタンスルホニル)プロピル基、2-(エタンスルホニル)エチル基、又は3-(エタンスルホニル)プロピル基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、-C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) -、又は-C (A<sup>5</sup>) (A<sup>51</sup>) - C (A<sup>6</sup>) (A<sup>61</sup>) - であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチルチオ基、エチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、又はエタンスルホニル基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

#### 【0060】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、3-(メタンスルホニル)プロポキシ基、2-(エタンスルホニル)エトキシ基、又は3-(メタンスルホニル)プロポキシ基であり、R<sup>3</sup>が式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)である化合物。

#### 【0061】

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A

2及びA3、A2及びA5、A3及びA5からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

#### 【0062】

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、又は-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-、-C(A<sup>5</sup>)(A<sup>51</sup>)-C(A<sup>6</sup>)(A<sup>61</sup>)-、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

## 【0063】

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

## 【0064】

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$

、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

#### 【0065】

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。  
 $R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、ハロゲン原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

#### 【0066】

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>、A<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6員環を形成している化合物。

#### 【0067】

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-2)であり、R<sup>4</sup>が、水素原子であり、Xが、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>51</sup>、A<sup>6</sup>、及びA<sup>61</sup>が、水素原子である場合であり、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、及びA<sup>5</sup>が、水素原子であるか、又はA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>5</sup>からなる群から選ばれるいずれかの組

み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して 6 員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式 (1-2) である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式 (1-2) であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式 (1-2) であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び  $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び  $A^5$ が、水素原子であるか、又は  $A^1$ 及び  $A^3$ 、 $A^2$ 及び  $A^3$ 、 $A^2$ 及び  $A^5$ 、 $A^3$ 及び  $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は 5 員環を形成している化合物。

#### 【0068】

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式 (1-2) であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は  $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び  $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び  $A^5$ が、水素原子であるか、又は  $A^1$ 及び  $A^3$ 、 $A^2$ 及び  $A^3$ 、 $A^2$ 及び  $A^5$ 、 $A^3$ 及び  $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は 5 員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基であり、 $R^3$ が、式 (1-2) であり、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び  $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び  $A^5$ が、水素原子であるか、又は  $A^1$ 及び  $A^3$ 、 $A^2$ 及び  $A^3$ 、 $A^2$ 及び  $A^5$ 、 $A^3$ 及び  $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して 6 員環を形成している化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基であり、 $R^3$ が、式 (1-2) であり



、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して6員環を形成している化合物。

【0069】

$R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

$R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)である化合物。

$R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子である化合物。

$R^1$ が、メトキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

$R^1$ が、メトキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる2個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6、又は5員環を形成している化合物。

【0070】

$R^1$ が、メトキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-2)であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、 $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ 、又は単結合であり、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である

場合であり、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^1$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^3$ 、 $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して、6 員環を形成している化合物。

$R^1$ が、メトキシ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式 (1-2) であり、 $R^4$ が、水素原子であり、 $X$ が、 $-C(A^5)(A^{51})-$ 、又は $-C(A^5)(A^{51})-C(A^6)(A^{61})-$ であり、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^{21}$ 、 $A^{51}$ 、 $A^6$ 、及び $A^{61}$ が、水素原子である場合であり、 $A^2$ 、 $A^3$ 、及び $A^5$ が、水素原子であるか、又は $A^2$ 及び $A^5$ 、 $A^3$ 及び $A^5$ からなる群から選ばれるいずれかの組み合わせに含まれる 2 個の基が示すアルキル基が互いに結合して 6 員環を形成している化合物。

$R^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) である化合物。

$R^1$ が、水素原子、又はアミノ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) である化合物。

$R^1$ が、水素原子、又は水酸基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式 (1-3) である化合物。

#### 【0071】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式 (1-3) である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、 $C_{2-4}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A$

4が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、(アリール)プロピル基、2-(ヘテロアリール)エチル基、(ヘテロアリール)プロピル基、2-(アリールチオ)エチル基、(アリールチオ)プロピル基、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、(ヘテロアリールチオ)プロピル基、2-(アリールスルフィニル)エチル基、(アリールスルフィニル)プロピル、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基、2-(アリールスルホニル)エチル基、(アリールスルホニル)プロピル基、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

#### 【0072】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、(アリール)プロピル基、2-(ヘテロアリール)エチル基、(ヘテロアリール)プロピル基、2-(アリールチオ)エチル基、(アリールチオ)プロピル基、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、(ヘテロアリールチオ)プロピル基、2-(アリールスルフィニル)エチル基、(アリールスルフィニル)プロピル、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基、2-(アリールスルホニル)エチル基、(アリールスルホニル)プロピル基、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、(アリール)プロピル基、2-(アリールチオ)エチル基、(アリールチオ)プロピル基、2-(アリールスルフィニル)エチル基、(アリールスルフィニル)プロピル、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

#### 【0073】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン

基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、(アリール)プロピル基、2-(アリールチオ)エチル基、(アリールチオ)プロピル基、2-(アリールスルフィニル)エチル基、(アリールスルフィニル)プロピル、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、(アリール)プロピル基、2-(アリールチオ)エチル基、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は2-(アリールスルホニル)エチル基である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、(アリール)プロピル基、2-(アリールチオ)エチル基、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は2-(アリールスルホニル)エチル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

#### 【0074】

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$

が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

#### 【0075】

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A

$R^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（ヘテロアリールスルフィニル）エチル基、又は（ヘテロアリールスルフィニル）プロピル基である化合物。

【0076】

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（ヘテロアリールスルフィニル）エチル基、又は（ヘテロアリールスルフィニル）プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（アリールスルホニル）エチル基、又は（アリールスルホニル）プロピル基である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（アリールスルホニル）エチル基、又は（アリールスルホニル）プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（ヘテロアリールスルホニル）エチル基、又は（ヘテロアリールスルホニル）プロピル基である化合物。

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（ヘテロアリールスルホニル）エチル基、又は（ヘテロアリールスルホニル）プロピル基である化合物。

【0077】

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式（1-3）である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル

基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

#### 【0078】

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

#### 【0079】

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、C<sub>2-6</sub>アルキレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。



## 【0080】

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子、水酸基、又はアミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

## 【0081】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-ヒドロキシエチル基、2-メトキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、又は3-メトキシプロピル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-ヒドロキシエチル基、2-メトキシエチル

基、3-ヒドロキシプロピル基、又は3-メトキシプロピル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリアル)エチル基、又は(アリアル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリアル)エチル基、又は(ヘテロアリアル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリアルチオ)エチル基、又は(アリアルチオ)プロピル基である化合物。

#### 【0082】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリアルチオ)エチル基、又は(ヘテロアリアルチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリアルスルフィニル)エチル基、又は(アリアルスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエ

チル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリーールスルホニル)エチル基、又は(アリーールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエチル基、又は2-メトキシエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリーールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリーールスルホニル)プロピル基である化合物。

#### 【0083】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-カルボキシエチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基、3-カルボキシプロピル基、又は3-(メトキシカルボニル)プロピル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-カルボキシエチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基、3-カルボキシプロピル基、又は3-(メトキシカルボニル)プロピル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリーール)エチル基、又は(アリーール)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

【0084】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

【0085】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基

、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-カルボキシエチル基、又は2-(メトキシカルボニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

#### 【0086】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

#### 【0087】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、アミノ基、メチルアミノ基、又はジメチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-ヒドロキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、又は3-メトキシプロポキシ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-ヒドロキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、又は3-メトキシプロポキシ基であり、

$R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、又は3-メトキシプロポキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシエトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

#### 【0088】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシエトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシエトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシエトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシエトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシ

エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

【0089】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシエトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-ヒドロキシエトキシ基、又は2-メトキシエトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、2-(メトキシエチル)アミノ基、3-(ヒドロキシプロピル)アミノ基、又は3-(メトキシプロピル)アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、2-(メトキシエチル)アミノ基、3-(ヒドロキシプロピル)アミノ基、又は3-(メトキシプロピル)アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、2-(メトキシエチル)アミノ基、3-(ヒドロキシプロピル)アミノ基、又は3-(メトキシプロピル)アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

【0090】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチ



レン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

#### 【0091】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(ヒドロキシエチル)アミノ基、又は2-(メトキシエチル)アミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

#### 【0092】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、3-アミノプロピルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、3-(メチルアミノ)プロピルアミノ基、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基、又は3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、3-アミノプロピルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、3-(メチルアミノ)プロピルアミノ基、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基、又は3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、C<sub>2-6</sub>アルキレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、3-アミノプロピルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、3-(メチルアミノ)プロピルアミノ基、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基、又は3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、又は2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、又は

(アリール) プロピル基である化合物。

【0093】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、又は2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、又は2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、又は2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、又は2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

【0094】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミノ)エチルアミノ基、又は2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミ

ノ) エチルアミノ基、又は 2-(ジメチルアミノ) エチルアミノ基であり、 $R^3$  が、式 (1-3) であり、Y が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$  が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$  が、2-(アリールスルホニル) エチル基、又は (アリールスルホニル) プロピル基である化合物。

$R^1$  が、水素原子であり、 $R^2$  が、2-アミノエチルアミノ基、2-(メチルアミノ) エチルアミノ基、又は 2-(ジメチルアミノ) エチルアミノ基であり、 $R^3$  が、式 (1-3) であり、Y が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$  が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$  が、2-(ヘテロアリールスルホニル) エチル基、又は (ヘテロアリールスルホニル) プロピル基である化合物。

$R^1$  が、水素原子であり、 $R^2$  が、 $C_{2-3}$  アルケニル基であり、 $R^3$  が、式 (1-3) である化合物。

$R^1$  が、水素原子であり、 $R^2$  が、 $C_{2-3}$  アルケニル基であり、 $R^3$  が、式 (1-3) であり、Y が、 $C_{2-6}$  アルキレン基である化合物。

#### 【0095】

$R^1$  が、水素原子であり、 $R^2$  が、 $C_{2-3}$  アルケニル基であり、 $R^3$  が、式 (1-3) であり、Y が、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$  が、水素原子であり、 $R^2$  が、エテニル基、又は 2-プロペニル基であり、 $R^3$  が、式 (1-3) であり、Y が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$  が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$  が、2-(アリール) エチル基、又は (アリール) プロピル基である化合物。

$R^1$  が、水素原子であり、 $R^2$  が、エテニル基、又は 2-プロペニル基であり、 $R^3$  が、式 (1-3) であり、Y が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$  が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$  が、2-(ヘテロアリール) エチル基、又は (ヘテロアリール) プロピル基である化合物。

$R^1$  が、水素原子であり、 $R^2$  が、エテニル基、又は 2-プロペニル基であり、 $R^3$  が、式 (1-3) であり、Y が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$  が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$  が、2-(アリールチオ) エチル基、又は (アリールチオ) プロピル基である化合物。

$R^1$  が、水素原子であり、 $R^2$  が、エテニル基、又は 2-プロペニル基であり、R

$R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

【0096】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エテニル基、又は2-プロペニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エテニル基、又は2-プロペニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エテニル基、又は2-プロペニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エテニル基、又は2-プロペニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、 $C_{2-3}$ アルキニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、 $C_{2-3}$ アルキニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

【0097】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、 $C_{2-3}$ アルキニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エチニル基、又は2-プロピニル基であり、R

$R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エチニル基、又は2-プロピニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エチニル基、又は2-プロピニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エチニル基、又は2-プロピニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

#### 【0098】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エチニル基、又は2-プロピニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エチニル基、又は2-プロピニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エチニル基、又は2-プロピニル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、エチニル基、又は 2-プロピニル基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) である化合物。

#### 【0099】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

#### 【0100】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、 $R^3$ が、

式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メトキシ基、又はエトキシ基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エチル基、3-(メタンスルホニル)プロピル基、2-(エタンスルホニル)エチル基、又は3-(エタンスルホニル)プロピル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

#### 【0101】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エチル基、3-(メタンスルホニル)プロピル基、2-(エタンスルホニル)エチル基、又は3-(エタンスルホニル)プロピル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エチル基、3-(メタンスルホニル)プロピル基、2-(エタンスルホニル)エチル基、又は3-(エタンスルホニル)プロピル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エ



チレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

#### 【0102】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

## 【0103】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、2-(メタンスルホニル)エチル基、又は2-(エタンスルホニル)エチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチルチオ基、エチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、又はエタンスルホニル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチルチオ基、エチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、又はエタンスルホニル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、C<sub>2-6</sub>アルキレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチルチオ基、エチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、又はエタンスルホニル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基である化合物。

## 【0104】

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2

— (ヘテロアリール) エチル基、又は (ヘテロアリール) プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2- (アリールチオ) エチル基、又は (アリールチオ) プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2- (ヘテロアリールチオ) エチル基、又は (ヘテロアリールチオ) プロピル基である化合物。

#### 【0105】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2- (アリールスルフィニル) エチル基、又は (アリールスルフィニル) プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2- (ヘテロアリールスルフィニル) エチル基、又は (ヘテロアリールスルフィニル) プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2- (アリールスルホニル) エチル基、又は (アリールスルホニル) プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、又はメタンスルホニル基であり、 $R^3$ が、式 (1-3) であり、Yが、エチレン基、1

, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

【0106】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、3-(メタンスルホニル)プロポキシ基、2-(エタンスルホニル)エトキシ基、又は3-(メタンスルホニル)プロポキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、3-(メタンスルホニル)プロポキシ基、2-(エタンスルホニル)エトキシ基、又は3-(メタンスルホニル)プロポキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、3-(メタンスルホニル)プロポキシ基、2-(エタンスルホニル)エトキシ基、又は3-(メタンスルホニル)プロポキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

【0107】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が

、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

#### 【0108】

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水素原子であり、 $R^2$ が、2-(メタンスルホニル)エトキシ基、又は2-(エタンスルホニル)エトキシ基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

【0109】

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり

、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

【0110】

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、C<sub>2-6</sub>アルキレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

【0111】

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水

素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

#### 【0112】

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、ハロゲン原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、ハロゲン原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基である化合物。



$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

### 【0113】

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、塩素原子であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

## 【0114】

R<sup>1</sup>が、塩素原子であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、C<sub>2-6</sub>アルキレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

## 【0115】

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、水酸基であり、R<sup>2</sup>が、水素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

【0116】

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素

原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

【0117】

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

【0118】

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、ハロゲン原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であ

る化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、ハロゲン原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

#### 【0119】

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エ

チル基、又は（ヘテロアリールスルフィニル）プロピル基である化合物。

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（アリールスルホニル）エチル基、又は（アリールスルホニル）プロピル基である化合物。

【0120】

$R^1$ が、水酸基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（ヘテロアリールスルホニル）エチル基、又は（ヘテロアリールスルホニル）プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^3$ が、式（1-3）である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（アリール）エチル基、又は（アリール）プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（ヘテロアリール）エチル基、又は（ヘテロアリール）プロピル基である化合物。

【0121】

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式（1-3）であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-（アリールチオ）エチル基、又は（アリールチオ）

プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

#### 【0122】

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、水素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、 $C_{2-6}$ アルキレン基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、 $Y$ が、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、メチル基、又はエチル基であり、 $R^3$ が、式(

1-3) であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

#### 【0123】

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

#### 【0124】



R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、メチル基、又はエチル基であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、C<sub>2-6</sub>アルキレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリール)エチル基、又は(アリール)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリール)エチル基、又は(ヘテロアリール)プロピル基である化合物。

#### 【0125】

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(アリールチオ)エチル基、又は(アリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、水素原子、又はメチル基であり、R<sup>5</sup>が、2-(ヘテロアリールチオ)エチル基、又は(ヘテロアリールチオ)プロピル基である化合物。

R<sup>1</sup>が、アミノ基であり、R<sup>2</sup>が、フッ素原子、又は臭素原子であり、R<sup>3</sup>が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1, 3-プロピレン基であり、A<sup>4</sup>が、

水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルフィニル)エチル基、又は(アリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルフィニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルフィニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(アリールスルホニル)エチル基、又は(アリールスルホニル)プロピル基である化合物。

$R^1$ が、アミノ基であり、 $R^2$ が、フッ素原子、又は臭素原子であり、 $R^3$ が、式(1-3)であり、Yが、エチレン基、1,3-プロピレン基であり、 $A^4$ が、水素原子、又はメチル基であり、 $R^5$ が、2-(ヘテロアリールスルホニル)エチル基、又は(ヘテロアリールスルホニル)プロピル基である化合物。

#### 【0126】

さらに、一般式(1)で表される本発明の化合物の具体例を例示すると、例えば、下記表1～表14に記載の化合物を挙げることができる。なお、表1の化合物は式(1-11)の構造、表2、3の化合物は式(1-21)の構造、表4～14の化合物は式(1-31)の構造をそれぞれ有する化合物である。もっとも、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されるものではない。

#### 【0127】

##### 【化8】



#### 【0128】

【表 1】

化合物 No.	Q1 置換基No.	Q2 置換基No.	化合物 No.	Q1 置換基No.	Q2 置換基No.
1-1	a-1	b-3	1-37	a-7	b-1
1-2	a-1	b-4	1-38	a-7	b-2
1-3	a-1	b-5	1-39	a-7	b-3
1-4	a-1	b-6	1-40	a-7	b-4
1-5	a-1	b-7	1-41	a-7	b-5
1-6	a-1	b-8	1-42	a-7	b-6
1-7	a-1	b-9	1-43	a-8	b-1
1-8	a-1	b-10	1-44	a-8	b-2
1-9	a-3	b-1	1-45	a-8	b-3
1-10	a-3	b-2	1-46	a-8	b-4
1-11	a-3	b-3	1-47	a-8	b-5
1-12	a-3	b-4	1-48	a-8	b-6
1-13	a-3	b-5	1-49	a-9	b-1
1-14	a-3	b-6	1-50	a-9	b-2
1-15	a-3	b-10	1-51	a-9	b-3
1-16	a-4	b-1	1-52	a-9	b-4
1-17	a-4	b-2	1-53	a-9	b-5
1-18	a-4	b-3	1-54	a-9	b-6
1-19	a-4	b-4	1-55	a-3	b-7
1-20	a-4	b-5	1-56	a-3	b-8
1-21	a-4	b-6	1-57	a-3	b-9
1-22	a-4	b-10	1-58	a-10	b-1
1-23	a-5	b-1	1-59	a-10	b-2
1-24	a-5	b-2	1-60	a-10	b-3
1-25	a-5	b-3	1-61	a-10	b-4
1-26	a-5	b-4	1-62	a-10	b-5
1-27	a-5	b-5	1-63	a-10	b-6
1-28	a-5	b-6	1-64	a-10	b-7
1-29	a-5	b-10	1-65	a-10	b-8
1-30	a-6	b-1	1-66	a-10	b-9
1-31	a-6	b-2	1-67	a-10	b-10
1-32	a-6	b-3	1-68	a-10	b-11
1-33	a-6	b-4			
1-34	a-6	b-5			
1-35	a-6	b-6			
1-36	a-6	b-10			

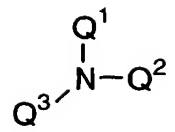
## 【0129】

表 1 における好適な化合物としては、例示化合物番号：1-1、1-2、1-3、1-4、1-8、1-9、1-10、1-11、1-12、1-13、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19、1-20、1-21、1-22、1-55、1-56、1-57、1-58、1-59、1-60、1-61、1-62、1-63、1-64、1-65、1-66、1-67 及び 1-68 を挙げることができる。

より好適な化合物としては、例示化合物番号：1-2、すなわち 4-[(5-イソキノリル) オキシ] ピペリジン；1-9、すなわち 3-[(1-アミノ-5-イソキノリル) オキシ] プロピルアミン；1-11、すなわち 3-[(1-アミノ-5-イソキノリル) オキシ] メチルピペリジンを挙げることができる。

【 0 1 3 0 】

【化 9】



(1-21)

【 0 1 3 1 】

【表 2】

化合物 No.	Q1 置換基No.	Q2 置換基No.	Q3 置換基No.	化合物 No.	Q1 置換基No.	Q2 置換基No.	Q3 置換基No.
2-1	a-1	b-1	c-1	2-56	a-2	b-1	c-1
2-2	a-1	b-2	c-1	2-57	a-2	b-2	c-1
2-3	a-1	b-3	c-1	2-58	a-2	b-3	c-1
2-4	a-1	b-4	c-1	2-59	a-2	b-4	c-1
2-5	a-1	b-5	c-1	2-60	a-2	b-5	c-1
2-6	a-1	b-6	c-1	2-61	a-2	b-6	c-1
2-7	a-1	b-7	c-1	2-62	a-2	b-7	c-1
2-8	a-1	b-8	c-1	2-63	a-2	b-8	c-1
2-9	a-1	b-9	c-1	2-64	a-2	b-9	c-1
2-10	a-1	b-10	c-1	2-65	a-2	b-10	c-1
2-11	a-1	b-11	c-1	2-66	a-2	b-11	c-1
2-12	a-3	b-1	c-1	2-67	a-4	b-1	c-1
2-13	a-3	b-2	c-1	2-68	a-4	b-2	c-1
2-14	a-3	b-3	c-1	2-69	a-4	b-3	c-1
2-15	a-3	b-4	c-1	2-70	a-4	b-4	c-1
2-16	a-3	b-5	c-1	2-71	a-4	b-5	c-1
2-17	a-3	b-6	c-1	2-72	a-4	b-6	c-1
2-18	a-3	b-7	c-1	2-73	a-4	b-7	c-1
2-19	a-3	b-8	c-1	2-74	a-4	b-8	c-1
2-20	a-3	b-9	c-1	2-75	a-4	b-9	c-1
2-21	a-3	b-10	c-1	2-76	a-4	b-10	c-1
2-22	a-3	b-11	c-1	2-77	a-4	b-11	c-1
2-23	a-5	b-1	c-1	2-78	a-6	b-1	c-1
2-24	a-5	b-2	c-1	2-79	a-6	b-2	c-1
2-25	a-5	b-3	c-1	2-80	a-6	b-3	c-1
2-26	a-5	b-4	c-1	2-81	a-6	b-4	c-1
2-27	a-5	b-5	c-1	2-82	a-6	b-5	c-1
2-28	a-5	b-6	c-1	2-83	a-6	b-6	c-1
2-29	a-5	b-7	c-1	2-84	a-6	b-7	c-1
2-30	a-5	b-8	c-1	2-85	a-6	b-8	c-1
2-31	a-5	b-9	c-1	2-86	a-6	b-9	c-1
2-32	a-5	b-10	c-1	2-87	a-6	b-10	c-1
2-33	a-5	b-11	c-1	2-88	a-6	b-11	c-1
2-34	a-7	b-1	c-1	2-89	a-8	b-1	c-1
2-35	a-7	b-2	c-1	2-90	a-8	b-2	c-1
2-36	a-7	b-3	c-1	2-91	a-8	b-3	c-1
2-37	a-7	b-4	c-1	2-92	a-8	b-4	c-1
2-38	a-7	b-5	c-1	2-93	a-8	b-5	c-1
2-39	a-7	b-6	c-1	2-94	a-8	b-6	c-1
2-40	a-7	b-7	c-1	2-95	a-8	b-7	c-1
2-41	a-7	b-8	c-1	2-96	a-8	b-8	c-1
2-42	a-7	b-9	c-1	2-97	a-8	b-9	c-1
2-43	a-7	b-10	c-1	2-98	a-8	b-10	c-1
2-44	a-7	b-11	c-1	2-99	a-8	b-11	c-1
2-45	a-9	b-1	c-1	2-100	a-10	b-1	c-1
2-46	a-9	b-2	c-1	2-101	a-10	b-2	c-1
2-47	a-9	b-3	c-1	2-102	a-10	b-3	c-1
2-48	a-9	b-4	c-1	2-103	a-10	b-4	c-1
2-49	a-9	b-5	c-1	2-104	a-10	b-5	c-1
2-50	a-9	b-6	c-1	2-105	a-10	b-6	c-1
2-51	a-9	b-7	c-1	2-106	a-10	b-7	c-1
2-52	a-9	b-8	c-1	2-107	a-10	b-8	c-1
2-53	a-9	b-9	c-1	2-108	a-10	b-9	c-1
2-54	a-9	b-10	c-1	2-109	a-10	b-10	c-1
2-55	a-9	b-11	c-1	2-110	a-10	b-11	c-1

【0132】

【表 3】

2-111	a-1	b-1	c-2	2-144	a-2	b-1	c-2
2-112	a-1	b-2	c-2	2-145	a-2	b-2	c-2
2-113	a-1	b-3	c-2	2-146	a-2	b-3	c-2
2-114	a-1	b-4	c-2	2-147	a-2	b-4	c-2
2-115	a-1	b-5	c-2	2-148	a-2	b-5	c-2
2-116	a-1	b-6	c-2	2-149	a-2	b-6	c-2
2-117	a-1	b-7	c-2	2-150	a-2	b-7	c-2
2-118	a-1	b-8	c-2	2-151	a-2	b-8	c-2
2-119	a-1	b-9	c-2	2-152	a-2	b-9	c-2
2-120	a-1	b-10	c-2	2-153	a-2	b-10	c-2
2-121	a-1	b-11	c-2	2-154	a-2	b-11	c-2
2-122	a-3	b-1	c-2	2-155	a-4	b-1	c-2
2-123	a-3	b-2	c-2	2-156	a-4	b-2	c-2
2-124	a-3	b-3	c-2	2-157	a-4	b-3	c-2
2-125	a-3	b-4	c-2	2-158	a-4	b-4	c-2
2-126	a-3	b-5	c-2	2-159	a-4	b-5	c-2
2-127	a-3	b-6	c-2	2-160	a-4	b-6	c-2
2-128	a-3	b-7	c-2	2-161	a-4	b-7	c-2
2-129	a-3	b-8	c-2	2-162	a-4	b-8	c-2
2-130	a-3	b-9	c-2	2-163	a-4	b-9	c-2
2-131	a-3	b-10	c-2	2-164	a-4	b-10	c-2
2-132	a-3	b-11	c-2	2-165	a-4	b-11	c-2
2-133	a-5	b-1	c-2	2-166	a-1	b-4	c-3
2-134	a-5	b-2	c-2	2-167	a-1	b-5	c-3
2-135	a-5	b-3	c-2	2-168	a-1	b-6	c-3
2-136	a-5	b-4	c-2	2-169	a-1	b-10	c-3
2-137	a-5	b-5	c-2	2-170	a-2	b-4	c-3
2-138	a-5	b-6	c-2	2-171	a-2	b-5	c-3
2-139	a-5	b-7	c-2	2-172	a-2	b-6	c-3
2-140	a-5	b-8	c-2	2-173	a-2	b-10	c-3
2-141	a-5	b-9	c-2	2-174	a-3	b-4	c-3
2-142	a-5	b-10	c-2	2-175	a-3	b-5	c-3
2-143	a-5	b-11	c-2	2-176	a-3	b-6	c-3
				2-177	a-3	b-10	c-3

## 【0133】

表 2、3 における好適な化合物としては、例示化合物番号：2-2～2-22、2-24～2-30、2-32、2-33、2-35～2-41、2-43～2-47、2-57～2-77、2-79～2-85、2-87～2-91、2-99、2-101～2-110 及び 2-114 を挙げることができる。

より好適な化合物としては、例示化合物番号：2-1、すなわち N-(5-イソキノリル)-1, 3-プロピレンジアミン；2-2、すなわち N-(5-イソキノリル)-1, 4-ブチレンジアミン；2-3、すなわち 3-(5-イソキノリル)アミノメチルピペリジン；2-4、すなわち 4-(5-イソキノリル)アミノピペリジン；2-5、すなわち シス-N-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサレンジアミン；2-6、すなわち トランス-N-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサレンジアミン；2-7、すなわち N-(5-イソキノリル)

) - 1, 3 - シクロヘキサンジアミン ; 2 - 8、すなわち 4 - ( 5 - イソキノリル ) アミノメチルピペリジン及び 2 - 1 1、すなわち N - ( 5 - イソキノリル ) - 1, 3 - キシリレンジアミンを挙げることができる。

【 0 1 3 4 】

【 化 1 0 】



【 0 1 3 5 】

【表 4】

化合物 No.	Q1 置換基No.	Q4 置換基No.	Q5 置換基No.	化合物 No.	Q1 置換基No.	Q4 置換基No.	Q5 置換基No.
3-1	a-1	d-1	e-1	3-35	a-1	d-2	e-1
3-2	a-1	d-1	e-2	3-36	a-1	d-2	e-2
3-3	a-1	d-1	e-3	3-37	a-1	d-2	e-3
3-4	a-1	d-1	e-4	3-38	a-1	d-2	e-4
3-5	a-1	d-1	e-5	3-39	a-1	d-2	e-5
3-6	a-1	d-1	e-6	3-40	a-1	d-2	e-6
3-7	a-1	d-1	e-7	3-41	a-1	d-2	e-7
3-8	a-1	d-1	e-8	3-42	a-1	d-2	e-8
3-9	a-1	d-1	e-9	3-43	a-1	d-2	e-9
3-10	a-1	d-1	e-10	3-44	a-1	d-2	e-10
3-11	a-1	d-1	e-11	3-45	a-1	d-2	e-11
3-12	a-1	d-1	e-12	3-46	a-1	d-2	e-12
3-13	a-1	d-1	e-13	3-47	a-1	d-2	e-13
3-14	a-1	d-1	e-14	3-48	a-1	d-2	e-14
3-15	a-1	d-1	e-15	3-49	a-1	d-2	e-15
3-16	a-1	d-1	e-16	3-50	a-1	d-2	e-16
3-17	a-1	d-1	e-17	3-51	a-1	d-2	e-17
3-18	a-1	d-1	e-18	3-52	a-1	d-2	e-18
3-19	a-1	d-1	e-19	3-53	a-1	d-2	e-19
3-20	a-1	d-1	e-20	3-54	a-1	d-2	e-20
3-21	a-1	d-1	e-21	3-55	a-1	d-2	e-21
3-22	a-1	d-1	e-22	3-56	a-1	d-2	e-22
3-23	a-1	d-1	e-23	3-57	a-1	d-2	e-23
3-24	a-1	d-1	e-24	3-58	a-1	d-2	e-24
3-25	a-1	d-1	e-25	3-59	a-1	d-2	e-25
3-26	a-1	d-1	e-26	3-60	a-1	d-2	e-26
3-27	a-1	d-1	e-27	3-61	a-1	d-2	e-27
3-28	a-1	d-1	e-28	3-62	a-1	d-2	e-28
3-29	a-1	d-1	e-29	3-63	a-1	d-2	e-29
3-30	a-1	d-1	e-30	3-64	a-1	d-2	e-30
3-31	a-1	d-1	e-31	3-65	a-1	d-2	e-31
3-32	a-1	d-1	e-32	3-66	a-1	d-2	e-32
3-33	a-1	d-1	e-33	3-67	a-1	d-2	e-33
3-34	a-1	d-1	e-34	3-68	a-1	d-2	e-34
3-69	a-1	d-3	e-1	3-103	a-1	d-4	e-1
3-70	a-1	d-3	e-2	3-104	a-1	d-4	e-2
3-71	a-1	d-3	e-3	3-105	a-1	d-4	e-3
3-72	a-1	d-3	e-4	3-106	a-1	d-4	e-4
3-73	a-1	d-3	e-5	3-107	a-1	d-4	e-5
3-74	a-1	d-3	e-6	3-108	a-1	d-4	e-6
3-75	a-1	d-3	e-7	3-109	a-1	d-4	e-7
3-76	a-1	d-3	e-8	3-110	a-1	d-4	e-8
3-77	a-1	d-3	e-9	3-111	a-1	d-4	e-9
3-78	a-1	d-3	e-10	3-112	a-1	d-4	e-10
3-79	a-1	d-3	e-11	3-113	a-1	d-4	e-11
3-80	a-1	d-3	e-12	3-114	a-1	d-4	e-12
3-81	a-1	d-3	e-13	3-115	a-1	d-4	e-13
3-82	a-1	d-3	e-14	3-116	a-1	d-4	e-14
3-83	a-1	d-3	e-15	3-117	a-1	d-4	e-15
3-84	a-1	d-3	e-16	3-118	a-1	d-4	e-16
3-85	a-1	d-3	e-17	3-119	a-1	d-4	e-17
3-86	a-1	d-3	e-18	3-120	a-1	d-4	e-18
3-87	a-1	d-3	e-19	3-121	a-1	d-4	e-19
3-88	a-1	d-3	e-20	3-122	a-1	d-4	e-20
3-89	a-1	d-3	e-21	3-123	a-1	d-4	e-21

【0136】



【表 5】

3-90	a-1	d-3	e-22	3-124	a-1	d-4	e-22
3-91	a-1	d-3	e-23	3-125	a-1	d-4	e-23
3-92	a-1	d-3	e-24	3-126	a-1	d-4	e-24
3-93	a-1	d-3	e-25	3-127	a-1	d-4	e-25
3-94	a-1	d-3	e-26	3-128	a-1	d-4	e-26
3-95	a-1	d-3	e-27	3-129	a-1	d-4	e-27
3-96	a-1	d-3	e-28	3-130	a-1	d-4	e-28
3-97	a-1	d-3	e-29	3-131	a-1	d-4	e-29
3-98	a-1	d-3	e-30	3-132	a-1	d-4	e-30
3-99	a-1	d-3	e-31	3-133	a-1	d-4	e-31
3-100	a-1	d-3	e-32	3-134	a-1	d-4	e-32
3-101	a-1	d-3	e-33	3-135	a-1	d-4	e-33
3-102	a-1	d-3	e-34	3-136	a-1	d-4	e-34
3-137	a-1	d-5	e-1	3-171	a-1	d-6	e-1
3-138	a-1	d-5	e-2	3-172	a-1	d-6	e-2
3-139	a-1	d-5	e-3	3-173	a-1	d-6	e-3
3-140	a-1	d-5	e-4	3-174	a-1	d-6	e-4
3-141	a-1	d-5	e-5	3-175	a-1	d-6	e-5
3-142	a-1	d-5	e-6	3-176	a-1	d-6	e-6
3-143	a-1	d-5	e-7	3-177	a-1	d-6	e-7
3-144	a-1	d-5	e-8	3-178	a-1	d-6	e-8
3-145	a-1	d-5	e-9	3-179	a-1	d-6	e-9
3-146	a-1	d-5	e-10	3-180	a-1	d-6	e-10
3-147	a-1	d-5	e-11	3-181	a-1	d-6	e-11
3-148	a-1	d-5	e-12	3-182	a-1	d-6	e-12
3-149	a-1	d-5	e-13	3-183	a-1	d-6	e-13
3-150	a-1	d-5	e-14	3-184	a-1	d-6	e-14
3-151	a-1	d-5	e-15	3-185	a-1	d-6	e-15
3-152	a-1	d-5	e-16	3-186	a-1	d-6	e-16
3-153	a-1	d-5	e-17	3-187	a-1	d-6	e-17
3-154	a-1	d-5	e-18	3-188	a-1	d-6	e-18
3-155	a-1	d-5	e-19	3-189	a-1	d-6	e-19
3-156	a-1	d-5	e-20	3-190	a-1	d-6	e-20
3-157	a-1	d-5	e-21	3-191	a-1	d-6	e-21
3-158	a-1	d-5	e-22	3-192	a-1	d-6	e-22
3-159	a-1	d-5	e-23	3-193	a-1	d-6	e-23
3-160	a-1	d-5	e-24	3-194	a-1	d-6	e-24
3-161	a-1	d-5	e-25	3-195	a-1	d-6	e-25
3-162	a-1	d-5	e-26	3-196	a-1	d-6	e-26
3-163	a-1	d-5	e-27	3-197	a-1	d-6	e-27
3-164	a-1	d-5	e-28	3-198	a-1	d-6	e-28
3-165	a-1	d-5	e-29	3-199	a-1	d-6	e-29
3-166	a-1	d-5	e-30	3-200	a-1	d-6	e-30
3-167	a-1	d-5	e-31	3-201	a-1	d-6	e-31
3-168	a-1	d-5	e-32	3-202	a-1	d-6	e-32
3-169	a-1	d-5	e-33	3-203	a-1	d-6	e-33
3-170	a-1	d-5	e-34	3-204	a-1	d-6	e-34
3-205	a-1	d-7	e-1	3-239	a-1	d-8	e-1
3-206	a-1	d-7	e-2	3-240	a-1	d-8	e-2
3-207	a-1	d-7	e-3	3-241	a-1	d-8	e-3
3-208	a-1	d-7	e-4	3-242	a-1	d-8	e-4
3-209	a-1	d-7	e-5	3-243	a-1	d-8	e-5
3-210	a-1	d-7	e-6	3-244	a-1	d-8	e-6
3-211	a-1	d-7	e-7	3-245	a-1	d-8	e-7
3-212	a-1	d-7	e-8	3-246	a-1	d-8	e-8
3-213	a-1	d-7	e-9	3-247	a-1	d-8	e-9
3-214	a-1	d-7	e-10	3-248	a-1	d-8	e-10

【0 1 3 7】

【表 6】

3-215	a-1	d-7	e-11	3-249	a-1	d-8	e-11
3-216	a-1	d-7	e-12	3-250	a-1	d-8	e-12
3-217	a-1	d-7	e-13	3-251	a-1	d-8	e-13
3-218	a-1	d-7	e-14	3-252	a-1	d-8	e-14
3-219	a-1	d-7	e-15	3-253	a-1	d-8	e-15
3-220	a-1	d-7	e-16	3-254	a-1	d-8	e-16
3-221	a-1	d-7	e-17	3-255	a-1	d-8	e-17
3-222	a-1	d-7	e-18	3-256	a-1	d-8	e-18
3-223	a-1	d-7	e-19	3-257	a-1	d-8	e-19
3-224	a-1	d-7	e-20	3-258	a-1	d-8	e-20
3-225	a-1	d-7	e-21	3-259	a-1	d-8	e-21
3-226	a-1	d-7	e-22	3-260	a-1	d-8	e-22
3-227	a-1	d-7	e-23	3-261	a-1	d-8	e-23
3-228	a-1	d-7	e-24	3-262	a-1	d-8	e-24
3-229	a-1	d-7	e-25	3-263	a-1	d-8	e-25
3-230	a-1	d-7	e-26	3-264	a-1	d-8	e-26
3-231	a-1	d-7	e-27	3-265	a-1	d-8	e-27
3-232	a-1	d-7	e-28	3-266	a-1	d-8	e-28
3-233	a-1	d-7	e-29	3-267	a-1	d-8	e-29
3-234	a-1	d-7	e-30	3-268	a-1	d-8	e-30
3-235	a-1	d-7	e-31	3-269	a-1	d-8	e-31
3-236	a-1	d-7	e-32	3-270	a-1	d-8	e-32
3-237	a-1	d-7	e-33	3-271	a-1	d-8	e-33
3-238	a-1	d-7	e-34	3-272	a-1	d-8	e-34
3-273	a-1	d-9	e-1	3-307	a-2	d-1	e-1
3-274	a-1	d-9	e-2	3-308	a-2	d-1	e-2
3-275	a-1	d-9	e-3	3-309	a-2	d-1	e-3
3-276	a-1	d-9	e-4	3-310	a-2	d-1	e-4
3-277	a-1	d-9	e-5	3-311	a-2	d-1	e-5
3-278	a-1	d-9	e-6	3-312	a-2	d-1	e-6
3-279	a-1	d-9	e-7	3-313	a-2	d-1	e-7
3-280	a-1	d-9	e-8	3-314	a-2	d-1	e-8
3-281	a-1	d-9	e-9	3-315	a-2	d-1	e-9
3-282	a-1	d-9	e-10	3-316	a-2	d-1	e-10
3-283	a-1	d-9	e-11	3-317	a-2	d-1	e-11
3-284	a-1	d-9	e-12	3-318	a-2	d-1	e-12
3-285	a-1	d-9	e-13	3-319	a-2	d-1	e-13
3-286	a-1	d-9	e-14	3-320	a-2	d-1	e-14
3-287	a-1	d-9	e-15	3-321	a-2	d-1	e-15
3-288	a-1	d-9	e-16	3-322	a-2	d-1	e-16
3-289	a-1	d-9	e-17	3-323	a-2	d-1	e-17
3-290	a-1	d-9	e-18	3-324	a-2	d-1	e-18
3-291	a-1	d-9	e-19	3-325	a-2	d-1	e-19
3-292	a-1	d-9	e-20	3-326	a-2	d-1	e-20
3-293	a-1	d-9	e-21	3-327	a-2	d-1	e-21
3-294	a-1	d-9	e-22	3-328	a-2	d-1	e-22
3-295	a-1	d-9	e-23	3-329	a-2	d-1	e-23
3-296	a-1	d-9	e-24	3-330	a-2	d-1	e-24
3-297	a-1	d-9	e-25	3-331	a-2	d-1	e-25
3-298	a-1	d-9	e-26	3-332	a-2	d-1	e-26
3-299	a-1	d-9	e-27	3-333	a-2	d-1	e-27
3-300	a-1	d-9	e-28	3-334	a-2	d-1	e-28
3-301	a-1	d-9	e-29	3-335	a-2	d-1	e-29
3-302	a-1	d-9	e-30	3-336	a-2	d-1	e-30
3-303	a-1	d-9	e-31	3-337	a-2	d-1	e-31
3-304	a-1	d-9	e-32	3-338	a-2	d-1	e-32
3-305	a-1	d-9	e-33	3-339	a-2	d-1	e-33

【0 1 3 8】

【表 7】

3-306	a-1	d-9	e-34	3-340	a-2	d-1	e-34
3-341	a-2	d-2	e-1	3-375	a-2	d-3	e-1
3-342	a-2	d-2	e-2	3-376	a-2	d-3	e-2
3-343	a-2	d-2	e-3	3-377	a-2	d-3	e-3
3-344	a-2	d-2	e-4	3-378	a-2	d-3	e-4
3-345	a-2	d-2	e-5	3-379	a-2	d-3	e-5
3-346	a-2	d-2	e-6	3-380	a-2	d-3	e-6
3-347	a-2	d-2	e-7	3-381	a-2	d-3	e-7
3-348	a-2	d-2	e-8	3-382	a-2	d-3	e-8
3-349	a-2	d-2	e-9	3-383	a-2	d-3	e-9
3-350	a-2	d-2	e-10	3-384	a-2	d-3	e-10
3-351	a-2	d-2	e-11	3-385	a-2	d-3	e-11
3-352	a-2	d-2	e-12	3-386	a-2	d-3	e-12
3-353	a-2	d-2	e-13	3-387	a-2	d-3	e-13
3-354	a-2	d-2	e-14	3-388	a-2	d-3	e-14
3-355	a-2	d-2	e-15	3-389	a-2	d-3	e-15
3-356	a-2	d-2	e-16	3-390	a-2	d-3	e-16
3-357	a-2	d-2	e-17	3-391	a-2	d-3	e-17
3-358	a-2	d-2	e-18	3-392	a-2	d-3	e-18
3-359	a-2	d-2	e-19	3-393	a-2	d-3	e-19
3-360	a-2	d-2	e-20	3-394	a-2	d-3	e-20
3-361	a-2	d-2	e-21	3-395	a-2	d-3	e-21
3-362	a-2	d-2	e-22	3-396	a-2	d-3	e-22
3-363	a-2	d-2	e-23	3-397	a-2	d-3	e-23
3-364	a-2	d-2	e-24	3-398	a-2	d-3	e-24
3-365	a-2	d-2	e-25	3-399	a-2	d-3	e-25
3-366	a-2	d-2	e-26	3-400	a-2	d-3	e-26
3-367	a-2	d-2	e-27	3-401	a-2	d-3	e-27
3-368	a-2	d-2	e-28	3-402	a-2	d-3	e-28
3-369	a-2	d-2	e-29	3-403	a-2	d-3	e-29
3-370	a-2	d-2	e-30	3-404	a-2	d-3	e-30
3-371	a-2	d-2	e-31	3-405	a-2	d-3	e-31
3-372	a-2	d-2	e-32	3-406	a-2	d-3	e-32
3-373	a-2	d-2	e-33	3-407	a-2	d-3	e-33
3-374	a-2	d-2	e-34	3-408	a-2	d-3	e-34
3-409	a-2	d-4	e-1	3-443	a-2	d-5	e-1
3-410	a-2	d-4	e-2	3-444	a-2	d-5	e-2
3-411	a-2	d-4	e-3	3-445	a-2	d-5	e-3
3-412	a-2	d-4	e-4	3-446	a-2	d-5	e-4
3-413	a-2	d-4	e-5	3-447	a-2	d-5	e-5
3-414	a-2	d-4	e-6	3-448	a-2	d-5	e-6
3-415	a-2	d-4	e-7	3-449	a-2	d-5	e-7
3-416	a-2	d-4	e-8	3-450	a-2	d-5	e-8
3-417	a-2	d-4	e-9	3-451	a-2	d-5	e-9
3-418	a-2	d-4	e-10	3-452	a-2	d-5	e-10
3-419	a-2	d-4	e-11	3-453	a-2	d-5	e-11
3-420	a-2	d-4	e-12	3-454	a-2	d-5	e-12
3-421	a-2	d-4	e-13	3-455	a-2	d-5	e-13
3-422	a-2	d-4	e-14	3-456	a-2	d-5	e-14
3-423	a-2	d-4	e-15	3-457	a-2	d-5	e-15
3-424	a-2	d-4	e-16	3-458	a-2	d-5	e-16
3-425	a-2	d-4	e-17	3-459	a-2	d-5	e-17
3-426	a-2	d-4	e-18	3-460	a-2	d-5	e-18
3-427	a-2	d-4	e-19	3-461	a-2	d-5	e-19
3-428	a-2	d-4	e-20	3-462	a-2	d-5	e-20
3-429	a-2	d-4	e-21	3-463	a-2	d-5	e-21
3-430	a-2	d-4	e-22	3-464	a-2	d-5	e-22

【0 1 3 9】

【表 8】

3-431	a-2	d-4	e-23	3-465	a-2	d-5	e-23
3-432	a-2	d-4	e-24	3-466	a-2	d-5	e-24
3-433	a-2	d-4	e-25	3-467	a-2	d-5	e-25
3-434	a-2	d-4	e-26	3-468	a-2	d-5	e-26
3-435	a-2	d-4	e-27	3-469	a-2	d-5	e-27
3-436	a-2	d-4	e-28	3-470	a-2	d-5	e-28
3-437	a-2	d-4	e-29	3-471	a-2	d-5	e-29
3-438	a-2	d-4	e-30	3-472	a-2	d-5	e-30
3-439	a-2	d-4	e-31	3-473	a-2	d-5	e-31
3-440	a-2	d-4	e-32	3-474	a-2	d-5	e-32
3-441	a-2	d-4	e-33	3-475	a-2	d-5	e-33
3-442	a-2	d-4	e-34	3-476	a-2	d-5	e-34
3-477	a-2	d-6	e-1	3-511	a-2	d-7	e-1
3-478	a-2	d-6	e-2	3-512	a-2	d-7	e-2
3-479	a-2	d-6	e-3	3-513	a-2	d-7	e-3
3-480	a-2	d-6	e-4	3-514	a-2	d-7	e-4
3-481	a-2	d-6	e-5	3-515	a-2	d-7	e-5
3-482	a-2	d-6	e-6	3-516	a-2	d-7	e-6
3-483	a-2	d-6	e-7	3-517	a-2	d-7	e-7
3-484	a-2	d-6	e-8	3-518	a-2	d-7	e-8
3-485	a-2	d-6	e-9	3-519	a-2	d-7	e-9
3-486	a-2	d-6	e-10	3-520	a-2	d-7	e-10
3-487	a-2	d-6	e-11	3-521	a-2	d-7	e-11
3-488	a-2	d-6	e-12	3-522	a-2	d-7	e-12
3-489	a-2	d-6	e-13	3-523	a-2	d-7	e-13
3-490	a-2	d-6	e-14	3-524	a-2	d-7	e-14
3-491	a-2	d-6	e-15	3-525	a-2	d-7	e-15
3-492	a-2	d-6	e-16	3-526	a-2	d-7	e-16
3-493	a-2	d-6	e-17	3-527	a-2	d-7	e-17
3-494	a-2	d-6	e-18	3-528	a-2	d-7	e-18
3-495	a-2	d-6	e-19	3-529	a-2	d-7	e-19
3-496	a-2	d-6	e-20	3-530	a-2	d-7	e-20
3-497	a-2	d-6	e-21	3-531	a-2	d-7	e-21
3-498	a-2	d-6	e-22	3-532	a-2	d-7	e-22
3-499	a-2	d-6	e-23	3-533	a-2	d-7	e-23
3-500	a-2	d-6	e-24	3-534	a-2	d-7	e-24
3-501	a-2	d-6	e-25	3-535	a-2	d-7	e-25
3-502	a-2	d-6	e-26	3-536	a-2	d-7	e-26
3-503	a-2	d-6	e-27	3-537	a-2	d-7	e-27
3-504	a-2	d-6	e-28	3-538	a-2	d-7	e-28
3-505	a-2	d-6	e-29	3-539	a-2	d-7	e-29
3-506	a-2	d-6	e-30	3-540	a-2	d-7	e-30
3-507	a-2	d-6	e-31	3-541	a-2	d-7	e-31
3-508	a-2	d-6	e-32	3-542	a-2	d-7	e-32
3-509	a-2	d-6	e-33	3-543	a-2	d-7	e-33
3-510	a-2	d-6	e-34	3-544	a-2	d-7	e-34
3-545	a-2	d-8	e-1	3-579	a-2	d-9	e-1
3-546	a-2	d-8	e-2	3-580	a-2	d-9	e-2
3-547	a-2	d-8	e-3	3-581	a-2	d-9	e-3
3-548	a-2	d-8	e-4	3-582	a-2	d-9	e-4
3-549	a-2	d-8	e-5	3-583	a-2	d-9	e-5
3-550	a-2	d-8	e-6	3-584	a-2	d-9	e-6
3-551	a-2	d-8	e-7	3-585	a-2	d-9	e-7
3-552	a-2	d-8	e-8	3-586	a-2	d-9	e-8
3-553	a-2	d-8	e-9	3-587	a-2	d-9	e-9
3-554	a-2	d-8	e-10	3-588	a-2	d-9	e-10
3-555	a-2	d-8	e-11	3-589	a-2	d-9	e-11

【0 1 4 0】

【表 9】

3-556	a-2	d-8	e-12	3-590	a-2	d-9	e-12
3-557	a-2	d-8	e-13	3-591	a-2	d-9	e-13
3-558	a-2	d-8	e-14	3-592	a-2	d-9	e-14
3-559	a-2	d-8	e-15	3-593	a-2	d-9	e-15
3-560	a-2	d-8	e-16	3-594	a-2	d-9	e-16
3-561	a-2	d-8	e-17	3-595	a-2	d-9	e-17
3-562	a-2	d-8	e-18	3-596	a-2	d-9	e-18
3-563	a-2	d-8	e-19	3-597	a-2	d-9	e-19
3-564	a-2	d-8	e-20	3-598	a-2	d-9	e-20
3-565	a-2	d-8	e-21	3-599	a-2	d-9	e-21
3-566	a-2	d-8	e-22	3-600	a-2	d-9	e-22
3-567	a-2	d-8	e-23	3-601	a-2	d-9	e-23
3-568	a-2	d-8	e-24	3-602	a-2	d-9	e-24
3-569	a-2	d-8	e-25	3-603	a-2	d-9	e-25
3-570	a-2	d-8	e-26	3-604	a-2	d-9	e-26
3-571	a-2	d-8	e-27	3-605	a-2	d-9	e-27
3-572	a-2	d-8	e-28	3-606	a-2	d-9	e-28
3-573	a-2	d-8	e-29	3-607	a-2	d-9	e-29
3-574	a-2	d-8	e-30	3-608	a-2	d-9	e-30
3-575	a-2	d-8	e-31	3-609	a-2	d-9	e-31
3-576	a-2	d-8	e-32	3-610	a-2	d-9	e-32
3-577	a-2	d-8	e-33	3-611	a-2	d-9	e-33
3-578	a-2	d-8	e-34	3-612	a-2	d-9	e-34
3-613	a-3	d-1	e-1	3-647	a-3	d-2	e-1
3-614	a-3	d-1	e-2	3-648	a-3	d-2	e-2
3-615	a-3	d-1	e-3	3-649	a-3	d-2	e-3
3-616	a-3	d-1	e-4	3-650	a-3	d-2	e-4
3-617	a-3	d-1	e-5	3-651	a-3	d-2	e-5
3-618	a-3	d-1	e-6	3-652	a-3	d-2	e-6
3-619	a-3	d-1	e-7	3-653	a-3	d-2	e-7
3-620	a-3	d-1	e-8	3-654	a-3	d-2	e-8
3-621	a-3	d-1	e-9	3-655	a-3	d-2	e-9
3-622	a-3	d-1	e-10	3-656	a-3	d-2	e-10
3-623	a-3	d-1	e-11	3-657	a-3	d-2	e-11
3-624	a-3	d-1	e-12	3-658	a-3	d-2	e-12
3-625	a-3	d-1	e-13	3-659	a-3	d-2	e-13
3-626	a-3	d-1	e-14	3-660	a-3	d-2	e-14
3-627	a-3	d-1	e-15	3-661	a-3	d-2	e-15
3-628	a-3	d-1	e-16	3-662	a-3	d-2	e-16
3-629	a-3	d-1	e-17	3-663	a-3	d-2	e-17
3-630	a-3	d-1	e-18	3-664	a-3	d-2	e-18
3-631	a-3	d-1	e-19	3-665	a-3	d-2	e-19
3-632	a-3	d-1	e-20	3-666	a-3	d-2	e-20
3-633	a-3	d-1	e-21	3-667	a-3	d-2	e-21
3-634	a-3	d-1	e-22	3-668	a-3	d-2	e-22
3-635	a-3	d-1	e-23	3-669	a-3	d-2	e-23
3-636	a-3	d-1	e-24	3-670	a-3	d-2	e-24
3-637	a-3	d-1	e-25	3-671	a-3	d-2	e-25
3-638	a-3	d-1	e-26	3-672	a-3	d-2	e-26
3-639	a-3	d-1	e-27	3-673	a-3	d-2	e-27
3-640	a-3	d-1	e-28	3-674	a-3	d-2	e-28
3-641	a-3	d-1	e-29	3-675	a-3	d-2	e-29
3-642	a-3	d-1	e-30	3-676	a-3	d-2	e-30
3-643	a-3	d-1	e-31	3-677	a-3	d-2	e-31
3-644	a-3	d-1	e-32	3-678	a-3	d-2	e-32
3-645	a-3	d-1	e-33	3-679	a-3	d-2	e-33
3-646	a-3	d-1	e-34	3-680	a-3	d-2	e-34

【0141】

【表 1 0】

3-681	a-4	d-1	e-1	3-715	a-4	d-2	e-1
3-682	a-4	d-1	e-2	3-716	a-4	d-2	e-2
3-683	a-4	d-1	e-3	3-717	a-4	d-2	e-3
3-684	a-4	d-1	e-4	3-718	a-4	d-2	e-4
3-685	a-4	d-1	e-5	3-719	a-4	d-2	e-5
3-686	a-4	d-1	e-6	3-720	a-4	d-2	e-6
3-687	a-4	d-1	e-7	3-721	a-4	d-2	e-7
3-688	a-4	d-1	e-8	3-722	a-4	d-2	e-8
3-689	a-4	d-1	e-9	3-723	a-4	d-2	e-9
3-690	a-4	d-1	e-10	3-724	a-4	d-2	e-10
3-691	a-4	d-1	e-11	3-725	a-4	d-2	e-11
3-692	a-4	d-1	e-12	3-726	a-4	d-2	e-12
3-693	a-4	d-1	e-13	3-727	a-4	d-2	e-13
3-694	a-4	d-1	e-14	3-728	a-4	d-2	e-14
3-695	a-4	d-1	e-15	3-729	a-4	d-2	e-15
3-696	a-4	d-1	e-16	3-730	a-4	d-2	e-16
3-697	a-4	d-1	e-17	3-731	a-4	d-2	e-17
3-698	a-4	d-1	e-18	3-732	a-4	d-2	e-18
3-699	a-4	d-1	e-19	3-733	a-4	d-2	e-19
3-700	a-4	d-1	e-20	3-734	a-4	d-2	e-20
3-701	a-4	d-1	e-21	3-735	a-4	d-2	e-21
3-702	a-4	d-1	e-22	3-736	a-4	d-2	e-22
3-703	a-4	d-1	e-23	3-737	a-4	d-2	e-23
3-704	a-4	d-1	e-24	3-738	a-4	d-2	e-24
3-705	a-4	d-1	e-25	3-739	a-4	d-2	e-25
3-706	a-4	d-1	e-26	3-740	a-4	d-2	e-26
3-707	a-4	d-1	e-27	3-741	a-4	d-2	e-27
3-708	a-4	d-1	e-28	3-742	a-4	d-2	e-28
3-709	a-4	d-1	e-29	3-743	a-4	d-2	e-29
3-710	a-4	d-1	e-30	3-744	a-4	d-2	e-30
3-711	a-4	d-1	e-31	3-745	a-4	d-2	e-31
3-712	a-4	d-1	e-32	3-746	a-4	d-2	e-32
3-713	a-4	d-1	e-33	3-747	a-4	d-2	e-33
3-714	a-4	d-1	e-34	3-748	a-4	d-2	e-34
3-749	a-5	d-1	e-1	3-783	a-5	d-2	e-1
3-750	a-5	d-1	e-2	3-784	a-5	d-2	e-2
3-751	a-5	d-1	e-3	3-785	a-5	d-2	e-3
3-752	a-5	d-1	e-4	3-786	a-5	d-2	e-4
3-753	a-5	d-1	e-5	3-787	a-5	d-2	e-5
3-754	a-5	d-1	e-6	3-788	a-5	d-2	e-6
3-755	a-5	d-1	e-7	3-789	a-5	d-2	e-7
3-756	a-5	d-1	e-8	3-790	a-5	d-2	e-8
3-757	a-5	d-1	e-9	3-791	a-5	d-2	e-9
3-758	a-5	d-1	e-10	3-792	a-5	d-2	e-10
3-759	a-5	d-1	e-11	3-793	a-5	d-2	e-11
3-760	a-5	d-1	e-12	3-794	a-5	d-2	e-12
3-761	a-5	d-1	e-13	3-795	a-5	d-2	e-13
3-762	a-5	d-1	e-14	3-796	a-5	d-2	e-14
3-763	a-5	d-1	e-15	3-797	a-5	d-2	e-15
3-764	a-5	d-1	e-16	3-798	a-5	d-2	e-16
3-765	a-5	d-1	e-17	3-799	a-5	d-2	e-17
3-766	a-5	d-1	e-18	3-800	a-5	d-2	e-18
3-767	a-5	d-1	e-19	3-801	a-5	d-2	e-19
3-768	a-5	d-1	e-20	3-802	a-5	d-2	e-20
3-769	a-5	d-1	e-21	3-803	a-5	d-2	e-21
3-770	a-5	d-1	e-22	3-804	a-5	d-2	e-22
3-771	a-5	d-1	e-23	3-805	a-5	d-2	e-23

【0 1 4 2】

【表 11】

3-772	a-5	d-1	e-24	3-806	a-5	d-2	e-24
3-773	a-5	d-1	e-25	3-807	a-5	d-2	e-25
3-774	a-5	d-1	e-26	3-808	a-5	d-2	e-26
3-775	a-5	d-1	e-27	3-809	a-5	d-2	e-27
3-776	a-5	d-1	e-28	3-810	a-5	d-2	e-28
3-777	a-5	d-1	e-29	3-811	a-5	d-2	e-29
3-778	a-5	d-1	e-30	3-812	a-5	d-2	e-30
3-779	a-5	d-1	e-31	3-813	a-5	d-2	e-31
3-780	a-5	d-1	e-32	3-814	a-5	d-2	e-32
3-781	a-5	d-1	e-33	3-815	a-5	d-2	e-33
3-782	a-5	d-1	e-34	3-816	a-5	d-2	e-34
3-817	a-6	d-1	e-1	3-851	a-6	d-2	e-1
3-818	a-6	d-1	e-2	3-852	a-6	d-2	e-2
3-819	a-6	d-1	e-3	3-853	a-6	d-2	e-3
3-820	a-6	d-1	e-4	3-854	a-6	d-2	e-4
3-821	a-6	d-1	e-5	3-855	a-6	d-2	e-5
3-822	a-6	d-1	e-6	3-856	a-6	d-2	e-6
3-823	a-6	d-1	e-7	3-857	a-6	d-2	e-7
3-824	a-6	d-1	e-8	3-858	a-6	d-2	e-8
3-825	a-6	d-1	e-9	3-859	a-6	d-2	e-9
3-826	a-6	d-1	e-10	3-860	a-6	d-2	e-10
3-827	a-6	d-1	e-11	3-861	a-6	d-2	e-11
3-828	a-6	d-1	e-12	3-862	a-6	d-2	e-12
3-829	a-6	d-1	e-13	3-863	a-6	d-2	e-13
3-830	a-6	d-1	e-14	3-864	a-6	d-2	e-14
3-831	a-6	d-1	e-15	3-865	a-6	d-2	e-15
3-832	a-6	d-1	e-16	3-866	a-6	d-2	e-16
3-833	a-6	d-1	e-17	3-867	a-6	d-2	e-17
3-834	a-6	d-1	e-18	3-868	a-6	d-2	e-18
3-835	a-6	d-1	e-19	3-869	a-6	d-2	e-19
3-836	a-6	d-1	e-20	3-870	a-6	d-2	e-20
3-837	a-6	d-1	e-21	3-871	a-6	d-2	e-21
3-838	a-6	d-1	e-22	3-872	a-6	d-2	e-22
3-839	a-6	d-1	e-23	3-873	a-6	d-2	e-23
3-840	a-6	d-1	e-24	3-874	a-6	d-2	e-24
3-841	a-6	d-1	e-25	3-875	a-6	d-2	e-25
3-842	a-6	d-1	e-26	3-876	a-6	d-2	e-26
3-843	a-6	d-1	e-27	3-877	a-6	d-2	e-27
3-844	a-6	d-1	e-28	3-878	a-6	d-2	e-28
3-845	a-6	d-1	e-29	3-879	a-6	d-2	e-29
3-846	a-6	d-1	e-30	3-880	a-6	d-2	e-30
3-847	a-6	d-1	e-31	3-881	a-6	d-2	e-31
3-848	a-6	d-1	e-32	3-882	a-6	d-2	e-32
3-849	a-6	d-1	e-33	3-883	a-6	d-2	e-33
3-850	a-6	d-1	e-34	3-884	a-6	d-2	e-34
3-885	a-7	d-1	e-1	3-919	a-7	d-2	e-1
3-886	a-7	d-1	e-2	3-920	a-7	d-2	e-2
3-887	a-7	d-1	e-3	3-921	a-7	d-2	e-3
3-888	a-7	d-1	e-4	3-922	a-7	d-2	e-4
3-889	a-7	d-1	e-5	3-923	a-7	d-2	e-5
3-890	a-7	d-1	e-6	3-924	a-7	d-2	e-6
3-891	a-7	d-1	e-7	3-925	a-7	d-2	e-7
3-892	a-7	d-1	e-8	3-926	a-7	d-2	e-8
3-893	a-7	d-1	e-9	3-927	a-7	d-2	e-9
3-894	a-7	d-1	e-10	3-928	a-7	d-2	e-10
3-895	a-7	d-1	e-11	3-929	a-7	d-2	e-11
3-896	a-7	d-1	e-12	3-930	a-7	d-2	e-12

【 0 1 4 3 】

【表 1 2】

3-897	a-7	d-1	e-13	3-931	a-7	d-2	e-13
3-898	a-7	d-1	e-14	3-932	a-7	d-2	e-14
3-899	a-7	d-1	e-15	3-933	a-7	d-2	e-15
3-900	a-7	d-1	e-16	3-934	a-7	d-2	e-16
3-901	a-7	d-1	e-17	3-935	a-7	d-2	e-17
3-902	a-7	d-1	e-18	3-936	a-7	d-2	e-18
3-903	a-7	d-1	e-19	3-937	a-7	d-2	e-19
3-904	a-7	d-1	e-20	3-938	a-7	d-2	e-20
3-905	a-7	d-1	e-21	3-939	a-7	d-2	e-21
3-906	a-7	d-1	e-22	3-940	a-7	d-2	e-22
3-907	a-7	d-1	e-23	3-941	a-7	d-2	e-23
3-908	a-7	d-1	e-24	3-942	a-7	d-2	e-24
3-909	a-7	d-1	e-25	3-943	a-7	d-2	e-25
3-910	a-7	d-1	e-26	3-944	a-7	d-2	e-26
3-911	a-7	d-1	e-27	3-945	a-7	d-2	e-27
3-912	a-7	d-1	e-28	3-946	a-7	d-2	e-28
3-913	a-7	d-1	e-29	3-947	a-7	d-2	e-29
3-914	a-7	d-1	e-30	3-948	a-7	d-2	e-30
3-915	a-7	d-1	e-31	3-949	a-7	d-2	e-31
3-916	a-7	d-1	e-32	3-950	a-7	d-2	e-32
3-917	a-7	d-1	e-33	3-951	a-7	d-2	e-33
3-918	a-7	d-1	e-34	3-952	a-7	d-2	e-34
3-953	a-8	d-1	e-1	3-987	a-8	d-2	e-1
3-954	a-8	d-1	e-2	3-988	a-8	d-2	e-2
3-955	a-8	d-1	e-3	3-989	a-8	d-2	e-3
3-956	a-8	d-1	e-4	3-990	a-8	d-2	e-4
3-957	a-8	d-1	e-5	3-991	a-8	d-2	e-5
3-958	a-8	d-1	e-6	3-992	a-8	d-2	e-6
3-959	a-8	d-1	e-7	3-993	a-8	d-2	e-7
3-960	a-8	d-1	e-8	3-994	a-8	d-2	e-8
3-961	a-8	d-1	e-9	3-995	a-8	d-2	e-9
3-962	a-8	d-1	e-10	3-996	a-8	d-2	e-10
3-963	a-8	d-1	e-11	3-997	a-8	d-2	e-11
3-964	a-8	d-1	e-12	3-998	a-8	d-2	e-12
3-965	a-8	d-1	e-13	3-999	a-8	d-2	e-13
3-966	a-8	d-1	e-14	3-1000	a-8	d-2	e-14
3-967	a-8	d-1	e-15	3-1001	a-8	d-2	e-15
3-968	a-8	d-1	e-16	3-1002	a-8	d-2	e-16
3-969	a-8	d-1	e-17	3-1003	a-8	d-2	e-17
3-970	a-8	d-1	e-18	3-1004	a-8	d-2	e-18
3-971	a-8	d-1	e-19	3-1005	a-8	d-2	e-19
3-972	a-8	d-1	e-20	3-1006	a-8	d-2	e-20
3-973	a-8	d-1	e-21	3-1007	a-8	d-2	e-21
3-974	a-8	d-1	e-22	3-1008	a-8	d-2	e-22
3-975	a-8	d-1	e-23	3-1009	a-8	d-2	e-23
3-976	a-8	d-1	e-24	3-1010	a-8	d-2	e-24
3-977	a-8	d-1	e-25	3-1011	a-8	d-2	e-25
3-978	a-8	d-1	e-26	3-1012	a-8	d-2	e-26
3-979	a-8	d-1	e-27	3-1013	a-8	d-2	e-27
3-980	a-8	d-1	e-28	3-1014	a-8	d-2	e-28
3-981	a-8	d-1	e-29	3-1015	a-8	d-2	e-29
3-982	a-8	d-1	e-30	3-1016	a-8	d-2	e-30
3-983	a-8	d-1	e-31	3-1017	a-8	d-2	e-31
3-984	a-8	d-1	e-32	3-1018	a-8	d-2	e-32
3-985	a-8	d-1	e-33	3-1019	a-8	d-2	e-33
3-986	a-8	d-1	e-34	3-1020	a-8	d-2	e-34
3-1021	a-9	d-1	e-1	3-1055	a-9	d-2	e-1



【 0 1 4 4 】

【表 1 3】

3-1022	a-9	d-1	e-2	3-1056	a-9	d-2	e-2
3-1023	a-9	d-1	e-3	3-1057	a-9	d-2	e-3
3-1024	a-9	d-1	e-4	3-1058	a-9	d-2	e-4
3-1025	a-9	d-1	e-5	3-1059	a-9	d-2	e-5
3-1026	a-9	d-1	e-6	3-1060	a-9	d-2	e-6
3-1027	a-9	d-1	e-7	3-1061	a-9	d-2	e-7
3-1028	a-9	d-1	e-8	3-1062	a-9	d-2	e-8
3-1029	a-9	d-1	e-9	3-1063	a-9	d-2	e-9
3-1030	a-9	d-1	e-10	3-1064	a-9	d-2	e-10
3-1031	a-9	d-1	e-11	3-1065	a-9	d-2	e-11
3-1032	a-9	d-1	e-12	3-1066	a-9	d-2	e-12
3-1033	a-9	d-1	e-13	3-1067	a-9	d-2	e-13
3-1034	a-9	d-1	e-14	3-1068	a-9	d-2	e-14
3-1035	a-9	d-1	e-15	3-1069	a-9	d-2	e-15
3-1036	a-9	d-1	e-16	3-1070	a-9	d-2	e-16
3-1037	a-9	d-1	e-17	3-1071	a-9	d-2	e-17
3-1038	a-9	d-1	e-18	3-1072	a-9	d-2	e-18
3-1039	a-9	d-1	e-19	3-1073	a-9	d-2	e-19
3-1040	a-9	d-1	e-20	3-1074	a-9	d-2	e-20
3-1041	a-9	d-1	e-21	3-1075	a-9	d-2	e-21
3-1042	a-9	d-1	e-22	3-1076	a-9	d-2	e-22
3-1043	a-9	d-1	e-23	3-1077	a-9	d-2	e-23
3-1044	a-9	d-1	e-24	3-1078	a-9	d-2	e-24
3-1045	a-9	d-1	e-25	3-1079	a-9	d-2	e-25
3-1046	a-9	d-1	e-26	3-1080	a-9	d-2	e-26
3-1047	a-9	d-1	e-27	3-1081	a-9	d-2	e-27
3-1048	a-9	d-1	e-28	3-1082	a-9	d-2	e-28
3-1049	a-9	d-1	e-29	3-1083	a-9	d-2	e-29
3-1050	a-9	d-1	e-30	3-1084	a-9	d-2	e-30
3-1051	a-9	d-1	e-31	3-1085	a-9	d-2	e-31
3-1052	a-9	d-1	e-32	3-1086	a-9	d-2	e-32
3-1053	a-9	d-1	e-33	3-1087	a-9	d-2	e-33
3-1054	a-9	d-1	e-34	3-1088	a-9	d-2	e-34
3-1089	a-10	d-1	e-1	3-1123	a-10	d-2	e-1
3-1090	a-10	d-1	e-2	3-1124	a-10	d-2	e-2
3-1091	a-10	d-1	e-3	3-1125	a-10	d-2	e-3
3-1092	a-10	d-1	e-4	3-1126	a-10	d-2	e-4
3-1093	a-10	d-1	e-5	3-1127	a-10	d-2	e-5
3-1094	a-10	d-1	e-6	3-1128	a-10	d-2	e-6
3-1095	a-10	d-1	e-7	3-1129	a-10	d-2	e-7
3-1096	a-10	d-1	e-8	3-1130	a-10	d-2	e-8
3-1097	a-10	d-1	e-9	3-1131	a-10	d-2	e-9
3-1098	a-10	d-1	e-10	3-1132	a-10	d-2	e-10
3-1099	a-10	d-1	e-11	3-1133	a-10	d-2	e-11
3-1100	a-10	d-1	e-12	3-1134	a-10	d-2	e-12
3-1101	a-10	d-1	e-13	3-1135	a-10	d-2	e-13
3-1102	a-10	d-1	e-14	3-1136	a-10	d-2	e-14
3-1103	a-10	d-1	e-15	3-1137	a-10	d-2	e-15
3-1104	a-10	d-1	e-16	3-1138	a-10	d-2	e-16
3-1105	a-10	d-1	e-17	3-1139	a-10	d-2	e-17
3-1106	a-10	d-1	e-18	3-1140	a-10	d-2	e-18
3-1107	a-10	d-1	e-19	3-1141	a-10	d-2	e-19
3-1108	a-10	d-1	e-20	3-1142	a-10	d-2	e-20
3-1109	a-10	d-1	e-21	3-1143	a-10	d-2	e-21
3-1110	a-10	d-1	e-22	3-1144	a-10	d-2	e-22
3-1111	a-10	d-1	e-23	3-1145	a-10	d-2	e-23
3-1112	a-10	d-1	e-24	3-1146	a-10	d-2	e-24

【0145】

【表14】

3-1113	a-10	d-1	e-25	3-1147	a-10	d-2	e-25
3-1114	a-10	d-1	e-26	3-1148	a-10	d-2	e-26
3-1115	a-10	d-1	e-27	3-1149	a-10	d-2	e-27
3-1116	a-10	d-1	e-28	3-1150	a-10	d-2	e-28
3-1117	a-10	d-1	e-29	3-1151	a-10	d-2	e-29
3-1118	a-10	d-1	e-30	3-1152	a-10	d-2	e-30
3-1119	a-10	d-1	e-31	3-1153	a-10	d-2	e-31
3-1120	a-10	d-1	e-32	3-1154	a-10	d-2	e-32
3-1121	a-10	d-1	e-33	3-1155	a-10	d-2	e-33
3-1122	a-10	d-1	e-34	3-1156	a-10	d-2	e-34

【0146】

表4～14における好適な化合物としては、例示化合物番号：3-1～3-12、3-35～3-46、2-307～2-318、3-341～3-352、3-613～3-624、3-647～3-658、3-681～3-692、及び3-715～3-726を挙げることができる。

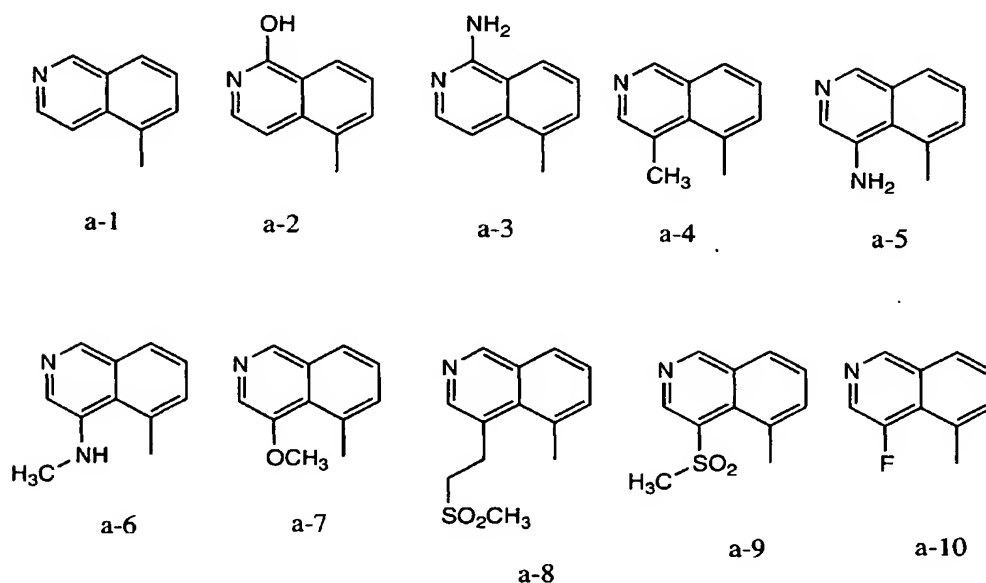
より好適な化合物としては、例示化合物番号：3-1、すなわちN-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)エチレンジアミン；3-12、すなわちN-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エチレンジアミン；3-35、すなわちN-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1,3-プロピレンジアミン；3-37、すなわちN-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(2-チエニル)エチル]-1,3-プロピレンジアミン；3-46、すなわちN-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-1,3-プロピレンジアミン；3-47、すなわちN-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-(4-フェニルブチル)-1,3-プロピレンジアミン；3-205、すなわち4-{N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)}アミノピペリジン；3-318、すなわちN-[(1-ヒドロキシ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エチレンジアミン；3-341、すなわちN-[(1-ヒドロキシ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1,3-プロピレンジアミン；3-352、すなわちN-[(1

ーヒドロキシー5ーイソキノリル) スルホニル] -N- [2- (フェニルスルホニル) エチル] -1, 3-プロピレンジアミン; 3-624、すなわちN- [(1-アミノー5-イソキノリル) スルホニル] -N- [2- (フェニルスルホニル) エチル] エチレンジアミン; 3-647、すなわちN- [(1-アミノー5-イソキノリル) スルホニル] -N- (3-フェニルプロピル) -1, 3-プロピレンジアミン; 3-715、すなわちN- [(4-メチルー5-イソキノリル) スルホニル] -N- (3-フェニルプロピル) -1, 3-プロピレンジアミンを挙げることができる。

### 【0147】

なお、式(1-11)、式(1-21)、及び式(1-31)においてQ<sup>1</sup>の置換基は以下の基を表す。

### 【化11】



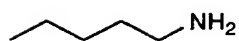
### 【0148】

また、式(1-11)及び式(1-21)においてQ<sup>2</sup>の置換基は以下の基を表す。

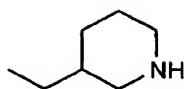
## 【化 1 2】



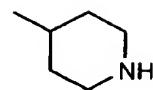
b-1



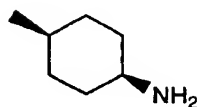
b-2



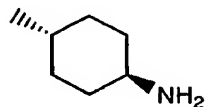
b-3



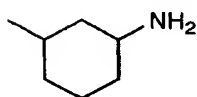
b-4



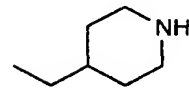
b-5



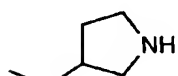
b-6



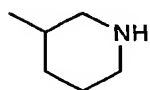
b-7



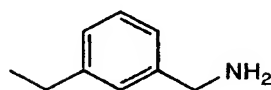
b-8



b-9



b-10



b-11

## 【0 1 4 9】

また、式 (1-21) において  $Q^3$  の置換基は以下の基を表す。

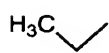
## 【化 1 3】



c-1



c-2

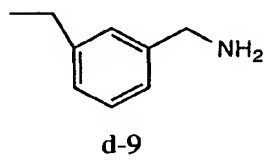
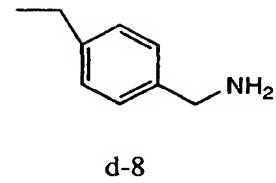
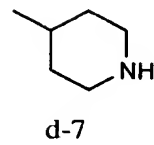
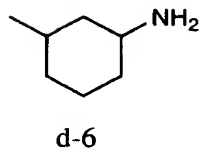
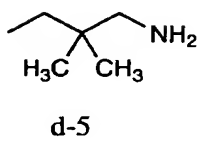
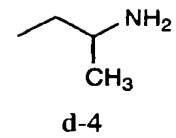
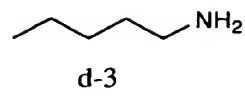
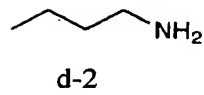
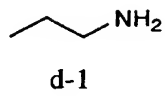


c-3

## 【0 1 5 0】

さらに、式 (1-31) において  $Q^4$  の置換基は以下の基を表す。

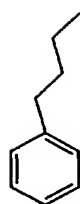
## 【化 14】



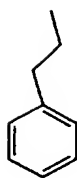
## 【0151】

また、式(1-31)において $Q^5$ の置換基は以下の基を表す。

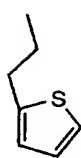
## 【化 15】



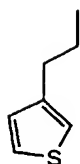
e-1



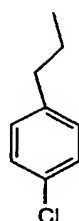
e-2



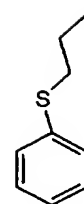
e-3



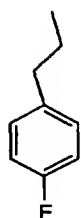
e-4



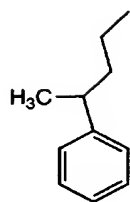
e-5



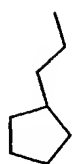
e-6



e-7



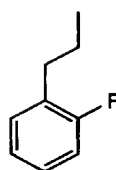
e-8



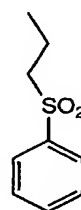
e-9



e-10



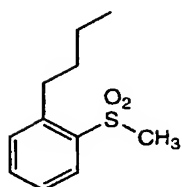
e-11



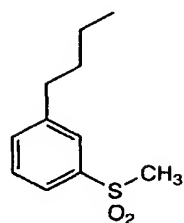
e-12



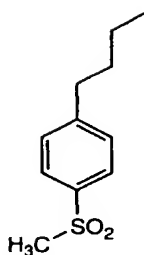
e-13



e-14



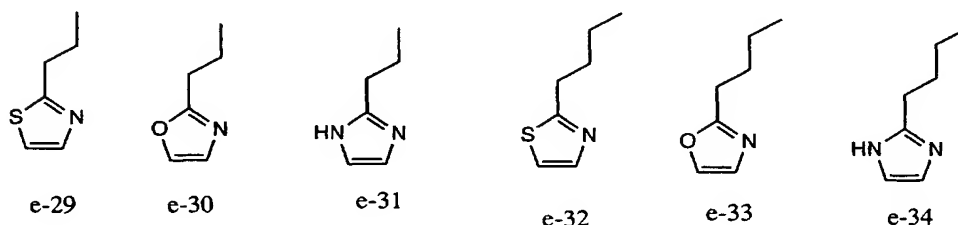
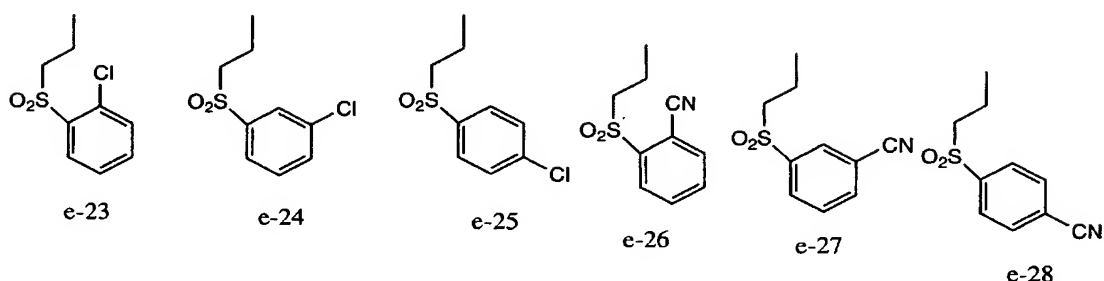
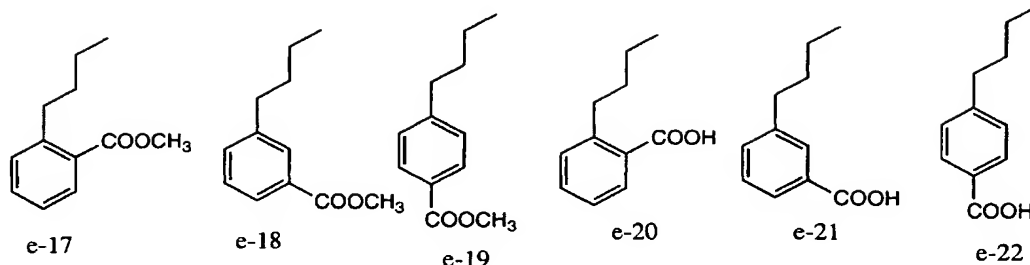
e-15



e-16

## 【0152】

## 【化 16】



## 【0153】

式（１）で表される本発明の化合物は一個以上の不斉中心を有する場合があり、このような不斉中心に基づく光学対掌体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。純粋な形態な立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。また、本発明の化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合あるいは環状構造を有する場合には、二以上の立体異性体が存在する場合があるが、純粋な形態の任意の立体異性体又は立体異性体の任意の混合物はいずれも本発明の範囲に包含される。さらに、式（１）で表される本発明の化合物は互変異性体として存在しうる場合もあるが、互変異性体の存在は当業者に自明であり、互変異性体はいずれも本発明の範囲に包含される。また、本発明の化合物又はその塩は任意の水和物又は溶媒和物として存

在することがあるが、このような物質も本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。

#### 【0154】

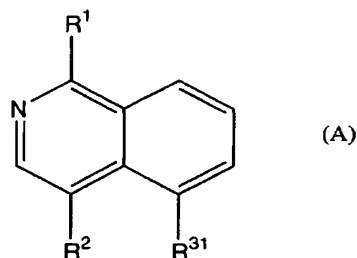
本発明の化合物は塩として存在する場合もある。塩の形態は特に限定されないが、一般的には酸付加塩が形成され、あるいは置換基の種類によっては塩基付加塩が形成される場合もある。生理学的に許容しうる塩の種類は当業者に周知であり、例えば、BergeらがJ. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)に記載しているものなどを挙げることができる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素酸塩などの鉱酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、及びp-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を含む。1個以上の置換基が酸性部分を含有する場合、薬理学的に許容しうる適切な塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などの金属塩、又はエタノールアミンのような有機アミン塩を挙げることができる。

#### 【0155】

一般式(1)で表される本発明の化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば、下記の方法に従って製造できる。

すなわち、一般式(1)で示される化合物は、下記の式(A)

#### 【化17】

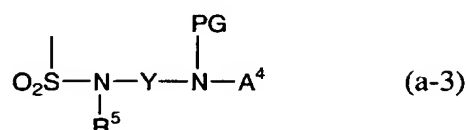
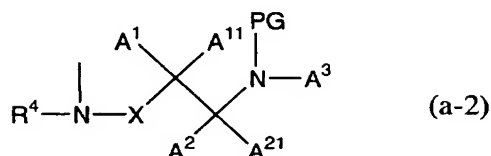
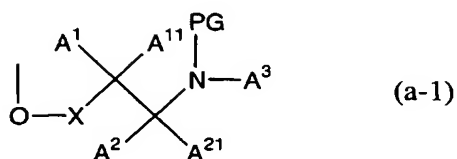


[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、前記と同義であり；



R<sup>31</sup>は、下記の式 (a-1)、式 (a-2)、又は式 (a-3) を示す。

【化 18】



{上記式中、

A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、X、Y、R<sup>4</sup>、及びR<sup>5</sup>は前記と同義であり、PGはアミノ保護基を示す} ] で表される化合物のアミノ保護基 (PG) の脱保護により、製造することができる。ここで、PG基としては、アミノ基を保護するものであって、本製造工程における、脱保護工程以外の反応において反応せず、また容易に脱離せしめることができるものであれば特に限定されないが、好ましくはt-ブトキシカルボニル基 (Boc基) やベンジルオキシカルボニル基 (Cbz基) が挙げられ、特に好ましくは、Boc基が挙げられる。

例えば、PGが、Bocを表す場合の式 (A) の化合物から脱Boc化して化合物 (1) する方法は、公知の酸性条件を用いて行うことができる。反応溶媒としては、水、アルコール、あるいは1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒中、又はこれらの混合溶媒中、実施できる。また、酸としては、鉱酸が使用でき、具体例としては、塩酸、硫酸、硝酸、又はリン酸などが挙げられ、好ましくは塩酸が挙げられる。酸の使用量としては、式 (A) の化合物に対し、1~100倍モル量を用いのが好ましい、反応は、室温から溶媒の還流温度範囲で行うのが、好適である。

## 【0156】

あるいは、トリフルオロ酢酸を用い、脱保護することができる。トリフルオロ酢酸を単独で用いるか、あるいは水又はジクロロメタンとの混合溶媒系として用いて、行う方法が挙げられる。反応は、0～100℃の温度範囲、好ましくは、室温～50℃で行う方法が挙げられる。使用するトリフルオロ酢酸の量は、式(A)の化合物に対し、1～100倍モルを用いるのが好ましい。

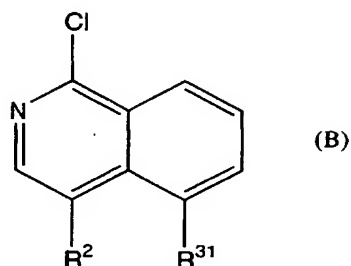
また、PGが、Cbz基を表す場合の式(A)の化合物から脱Cbz化して化合物(1)する方法は、公知の水素添加による還元条件を用いて行うことができる。アルコール、酢酸エチル、あるいは1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒中、又はそれらの混合溶媒中で実施する方法が挙げられ、触媒としては、パラジウム炭素が挙げられる。反応は、0～80℃、好ましくは10～40℃で行う方法が挙げられる。

本明細書に示した合成例において、特定の官能基を適宜の保護基により保護し、その後に脱保護できることは、例えばGreene, T. W. 及びWuts, P. G. Mによる”Protective Groups in Organic Synthesis”、John Wiley and Sons Inc. (第3版)、並びにKocienski, P. J.による”Protecting Groups”、Georg Thieme Verlag (1994)に記載の従来技術を参照することにより当業者には明らかであろう。

## 【0157】

式(A)におけるR<sup>1</sup>が、水酸基、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である化合物は、下記の式(B)

## 【化19】



[式中、R<sup>2</sup>、及びR<sup>31</sup>は、前記と同義である]で表される化合物から製造する

ことができる。すなわち、式 (B) の化合物を加水分解することにより、式 (A) における  $R^1$  が水酸基である化合物が得られる。鉍酸中で実施することが、好ましい。使用する鉍酸としては、塩酸、硫酸、又は硝酸などが例示されるが、塩酸、又は硫酸が特に好ましい例として挙げられる。使用する酸の量は、式 (B) の化合物に対し、1 ~ 100 倍モルを用いるのが好ましい。反応は、室温 ~ 200℃にて実施する方法が挙げられる。ただし、 $R^{31}$  の保護基の種類や反応の条件によっては式 (A) の化合物ではなく、 $R^{31}$  の PG 基が脱保護された式 (1) の化合物まで進行することがある。

#### 【0158】

また、式 (B) の化合物を上記反応を水中ではなく、所望の  $C_{1-6}$  アルコール中で行うことにより、式 (A) における  $R^1$  が対応する  $C_{1-6}$  アルコキシ基である化合物が得られる。使用する  $C_{1-6}$  アルコールは、大過剰用いるのが好ましい。ただし、 $R^{31}$  の保護基の種類や反応の条件によっては式 (A) の化合物ではなく、 $R^{31}$  の PG 基が脱保護された式 (1) の化合物まで進行することがある。

式 (A) における  $R^1$  が、アミノ基である化合物は、式 (B) の化合物をアミノ化することにより実施できる。反応は、2 ~ 28% 濃度のアンモニア水を用いて行うことが挙げられ、室温 ~ 200℃の範囲で実施する方法が挙げられる。

#### 【0159】

また別法として、式 (B) の化合物を式 (B) における塩素原子を 4-メトキシベンジルアミノ基に変換した化合物に変換後、酸分解反応により、4-メトキシベンジル部分を脱離せしめ、式 (A) における  $R^1$  が、アミノ基である化合物を製造することができる。すなわち、まず 4-メトキシベンジルアミノ基への変換は、4-メトキシベンジルアミンを不活性溶媒中、パラジウム触媒、リン化合物、塩基存在下にて実施できる (例えば、Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 1158 (2000)、Buchwald, S. L., Organic Letters, 1101 (2000) に準ずる)。不活性溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。パラジウム触媒は、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)

、酢酸パラジウム (II) が挙げられる。リン化合物は、例えば、2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル、キサントフォス、トリ (tert-ブチル) ホスフィンが挙げられる。また、塩基はナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、リン酸カリウムが挙げられる。4-メトキシベンジルアミンは、1~10倍モル使用することが好ましい。

#### 【0160】

次に、4-メトキシベンジル部分の脱離は、酸による分解反応で行うことが好ましい。反応溶媒としては、水、アルコール、あるいは1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒中、又はこれらの混合溶媒中、実施できる。また、酸としては、鉍酸が使用でき、具体例としては、塩酸、硫酸、硝酸、又はリン酸などが挙げられ、好ましくは塩酸が挙げられる。酸の使用量としては、1~100倍モル量を用いるのが好ましい。反応は、室温から溶媒の還流温度範囲で行うのが、好適である。あるいは、トリフルオロ酢酸を単独で用いるか、または、水又はジクロロメタンとの混合溶媒系として用いて、行う方法が挙げられる。反応は、0~100℃の温度範囲、好ましくは、室温~50℃で行う方法が挙げられる。

ただし、R<sup>31</sup>の保護基の種類や反応の条件によっては化合物 (A) ではなく、R<sup>31</sup>のPG基が脱保護された化合物 (1) まで進行することがある。

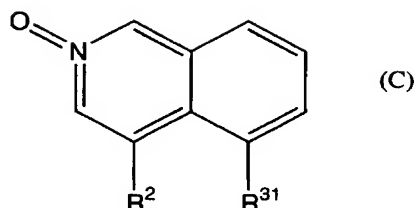
#### 【0161】

式 (A) におけるR<sup>1</sup>が、塩素原子である化合物は後述の通り、式 (B) の化合物自身として入手できるが、さらに式 (A) におけるR<sup>1</sup>が塩素原子以外のハロゲン原子である化合物は、式 (B) の化合物のハロゲン交換反応によって、製造できる。一例として、ハロゲン化アルカリとしては、例えばフッ化カリウム又はフッ化セシウムを用いることにより、式 (A) におけるR<sup>1</sup>がフッ素原子である化合物が合成できる。

#### 【0162】

式 (A) におけるR<sup>1</sup>が、塩素原子である化合物 (式 (B) の化合物と同義である) は、下記の式 (C)

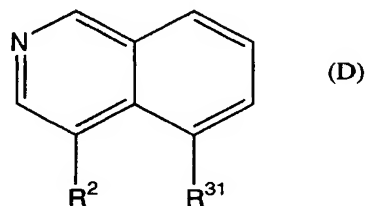
## 【化 20】



〔式中、 $R^2$ 、及び $R^{31}$ は、前記と同義である〕で表される化合物から製造することができる。式 (C) の化合物を塩素化試薬により塩素化し、式 (B) の化合物に変換することが好ましい。溶媒に関しては、無溶媒、又は、不活性溶媒中に行う方法が挙げられる。不活性溶媒の例としては、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、トルエンが例示される。塩素化試薬の例としては、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンが挙げられ、塩素化試薬は、式 (C) の化合物に対し、1～10 倍モルを使用することが好ましい。反応は、室温～100℃程度で行うことが好ましい。

また、式 (C) の化合物は、下記の式 (D)

## 【化 21】



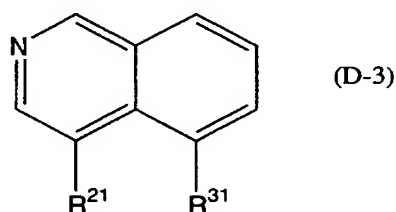
〔式中、 $R^2$ 、及び $R^{31}$ は、前記と同義である〕で表される化合物から製造することができる。式 (D) の化合物を溶媒中、酸化することにより、式 (C) の化合物に変換することが好ましい。溶媒の例としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトン、三塩化フルオロメタン、ベンゼン、1, 4-ジオキサン、若しくは *tert*-ブタノール、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。酸化剤の例としては、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸、三塩化ルテニウム、ジメチルジオキシランが挙げられ、酸化剤は、式 (D) の化合物に対し、1～20 倍モルを使用することが好ましい。反応は、室温

～100℃程度で行うことが好ましい。

【0163】

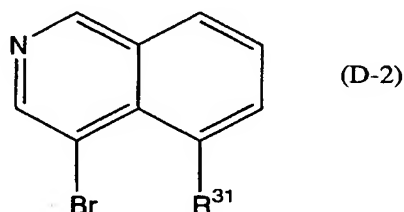
式 (A) における  $R^1$  が水素原子である化合物は、式 (D) の化合物と同一であり、式 (D) の化合物として入手できる。この式 (D) の化合物のうち、下記の式 (D-3)

【化22】



[式中、 $R^{21}$ は、 $R^2$ で定義した原子及び基から水素原子と臭素原子を除いたものを表し、 $R^{31}$ は、前記と同義である] で表される化合物は、下記の式 (D-2)

【化23】



[式中、 $R^{31}$ は、前記と同義である] で表される化合物から以下の種々の方法により、製造することができる。

【0164】

(i) 式 (D-3) における  $R^{21}$  がフッ素原子である化合物は、式 (D-2) の化合物から製造することができる。式 (D-2) の化合物は、不活性溶媒中、フッ素化剤によるハロゲン交換反応により、式 (D-3) における  $R^{21}$  がフッ素原子である化合物に変換することが好ましい。不活性溶媒の例としては、ジメチルホルムアミド、スルホラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。フッ素化剤の例としては、フッ化セシウム、フッ化カリウム、及びテトラ (n

ーブチル) アンモニウムフルオリドが挙げられ、好ましくはフッ化セシウムである。フッ素化剤は、式 (D-2) に対して、1~20 倍モルを使用することが好ましい。反応は、室温~200℃、好ましくは80~150℃で行うことが挙げられる。

#### 【0165】

(ii) 式 (D-3) における  $R^{21}$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $-(C_{2-3}$  アルキレン)  $O$  ( $G^1$ )、 $-(C_{2-3}$  アルキレン)  $CO_2$  ( $G^1$ )、 $C_{2-3}$  アルケニル基、 $C_{2-3}$  アルキニル基、又は  $-(C_{2-3}$  アルキレン)  $SO_2$  ( $C_{1-6}$  アルキル) のいずれかである化合物は、式 (D-2) の化合物から製造することができる。すなわち、不活性溶媒中、アルキル化により変換することが好ましい。不活性溶媒の例としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。アルキル化はニッケル触媒、又はパラジウム触媒の何れかの存在下、アルキル化試薬と反応することが好ましい。

#### 【0166】

ニッケル触媒の例としては、ジクロロ (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ニッケル (II)、ジクロロ (1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン) ニッケル (II)、ビス (アセチルアセトナト) ニッケル (II) が挙げられ、パラジウム触媒の例としては、ジクロロ (1, 1'-ビス (ビスジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロ (ビス (トリフェニルホスフィン)) パラジウム (II)、ジクロロ (ビス (ベンゾニトリル)) パラジウム (II) が挙げられる。アルキル化試薬としては、ヨウ化メチルマグネシウムや臭化メチルマグネシウムなどを含むグリニャール試薬、臭化エトキシカルボニルエチル亜鉛や臭化エトキシカルボニルメチル亜鉛などを含む有機亜鉛試薬、アリルトリブチルスズやビニルトリブチルスズなどを含む有機スズ試薬、ビニルジイソブチルアルミニウムなどを含む有機アルミニウム試薬、アルキルホウ素やアルケニルホウ素などを含む有機ホウ素試薬、メチルリチウムやビニルリチウムなどを含む有機リチウム試薬、アルキル銅やアルケニル銅などを含む有機銅試薬、ビ

ニルトリメチルシランやトリメチルシリルアセチレンなどを含む有機ケイ素試薬などが挙げられる。式 (D-2) の化合物に対し、アルキル化試薬は、1~20 倍モル使用することが好ましく、触媒は0.0001~1 倍モル使用することが好ましい。

#### 【0167】

反応は、0~80℃、好ましくは室温~60℃で行うことが挙げられる。例えば、上記のアルキル化試薬として、ヨウ化メチルマグネシウム、臭化メチルマグネシウムを用いれば、式 (D-3) における  $R^{21}$  がメチル基の化合物が、またアリルトリブチルスズを用いれば、 $R^{21}$  がアリル基の化合物が、さらに臭化エトキシカルボニルエチル亜鉛を用いれば、 $R^{21}$  がまたエトキシカルボニルエチル基の化合物が、臭化エトキシカルボニルメチル亜鉛を用いれば、 $R^{21}$  がエトキシカルボニルメチル基の化合物が、さらにビニルトリブチルスズを用いれば、 $R^{21}$  がビニル基の化合物が、またアルキルホウ素を用いれば、 $R^{21}$  が相当するアルキル基の化合物が、それぞれ製造できる。

#### 【0168】

また、塩基、及びヨウ化銅 (I) などの存在下、アクリル酸エステル、アクリロニトリル、プロパルギルアルコール誘導体、末端アセチレン誘導体などを含むアルケニル化合物又はアルキニル化合物を反応させることによっても製造できる。塩基の例として、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシドなどが挙げられる。上記合成中、保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記 Greene 及び Wuts、並びに Kocienski による方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

(iii) 式 (D-3) における  $R^{21}$  が、 $-N(G^2)(G^3)$ 、 $-NH(C_{2-3}\text{アルキレン})O(G^1)$ 、 $-NH(C_{2-3}\text{アルキレン})N(G^2)(G^3)$  である化合物 (D-3) は、式 (D-2) の化合物から製造できる。式 (D-2) の化合物を不活性溶媒中、アミノ化試薬する方法が挙げられる。ここで言うアミノ化とは、無置換の  $-NH_2$  だけでなく、1個、又は2個の置換基を有しても良いアミノに変換することをも含有する。不活性溶媒の例としては、テトラヒドロフラン



、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、メタノール又はエタノールなどのアルコール溶媒、水又はこれらの混合溶媒が挙げられる。アミノ化試薬の例としては、アンモニア、メチルアミンなどの一級アミン類、ジメチルアミンなどの二級アミン類が挙げられる。アミノ化試薬は、式 (D-2) の化合物に対し、1 倍モル以上～大過剰、使用することが好ましい。反応は、室温～200℃程度の加熱条件下で置換反応させることが好ましい。

#### 【0169】

また別法として、式 (D-2) の化合物のアミノ化剤とのカップリングは、不活性溶媒中、パラジウム触媒、リン化合物、塩基存在下にて実施できる（例えば、Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 1158 (2000)、Buchwald, S. L., Organic Letters, 1101 (2000) に準ずる）。不活性溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。パラジウム触媒は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）が挙げられる。リン化合物は、例えば、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、キサントフォス、トリ（tert-ブチル）ホスフィンが挙げられる。また、塩基はナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、リン酸カリウムが挙げられる。アミノ化剤の例としては、リチウムヘキサメチルジシラジド、メチルアミンなどの一級アミン類、ジメチルアミンなどの二級アミン類を用いることが挙げられる。この時、リチウムヘキサメチルジシラジドを用いた場合アミノ基が、メチルアミンを用いた場合メチルアミノ基が、さらにジメチルアミンを用いた場合ジメチルアミノ基が、それぞれR<sup>21</sup>に導入された化合物（D-3）が得られる。

#### 【0170】

(iv) 式 (D-3) におけるR<sup>21</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、-O（C<sub>2-3</sub>アルキ

レン) O (G<sup>1</sup>)、又は-O (C<sub>2-3</sub>アルキレン) SO<sub>2</sub> (C<sub>1-6</sub>アルキル) である化合物は、式 (D-2) の化合物から製造することができる。式 (D-2) の化合物を不活性溶媒中、エーテル化することが好ましい方法として挙げられる。不活性溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、若しくはスルホランなどの溶媒、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。エーテル化試薬としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどの金属アルコラート (例えば、メチラート、エチラートなどの C<sub>1-6</sub>アルコキシド、2-ヒドロキシエチラート、2-メトキシエチラートや2-メタンスルホニルエチラートなどを含む) が挙げられる。反応は銅触媒存在下にて、行うことが好ましく、温度は、室温~180℃程度で行うことが好ましい。例えば、金属アルコラートに、メチラートを使用した場合メトキシ基が、またエチラートを使用した場合エトキシ基が、さらに2-ヒドロキシエチラートを使用した場合2-ヒドロキシエトキシ基が、また2-メトキシエチラートを使用した場合2-メトキシエトキシ基が、さらに2-メタンスルホニルエチラートを使用した場合2-メタンスルホニルエトキシ基が、それぞれ R<sup>21</sup> に導入された式 (D-3) の化合物が得られる。

#### 【0171】

また別法として、式 (D-3) における R<sup>21</sup> が、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、-O (C<sub>2-3</sub>アルキレン) O (G<sup>1</sup>)、又は-O (C<sub>2-3</sub>アルキレン) SO<sub>2</sub> (C<sub>1-6</sub>アルキル) である化合物は、式 (D-2) の化合物を不活性溶媒中、パラジウム触媒、リン化合物、塩基存在下にて、エーテル化剤と反応させることにより、実施できる (例えば、Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 1158 (2000)、Buchwald, S. L., Organic Letters, 1101 (2000) に準ずる)。不活性溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はトルエンが挙げられる。パラジウム触媒は、酢酸パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、酢酸パラジウム (II) が挙げられる。リン化合物は、例えば、2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビ

フェニル、2-(*tert*-ブチルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2-(*tert*-ブチルホスフィノ)-2'-ジメチルアミノ-1, 1'-ビナフチルが挙げられる。また、塩基はナトリウム、*tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム、リン酸カリウムが挙げられる。エーテル化剤としては、例えばメタノール、エタノール、エチレングリコール、メタンスルホニルエタノールなどを含むアルコールが挙げられる。この時、使用するアルコールによって、 $R^{21}$ が、対応するアルコキシ基に変換された式(D-3)の化合物が得られる。上記合成中、保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記Greene及びWuts、並びにKocienskiによる方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

#### 【0172】

(v) 式(D-3)における $R^{21}$ が、 $-S(C_{1-6}\text{アルキル})$ である化合物は、式(D-2)の化合物から製造することができる。式(D-2)の化合物を不活性溶媒中、アルキルチオ化する方法が好ましい例として挙げられる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、メタノール、エタノール、若しくはプロパノールなどの溶媒、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。アルキルチオ化試薬としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどの金属チオラート(例えば、メチルチオラート、エチルチオラートなどの含む $C_{1-6}$ アルキルチオラート)が挙げられる。アルキルチオ化試薬は、1~20倍モル使用することが好ましく、反応は、室温~180℃程度で行うことが好ましい。

次に、式(D-3)における $R^{21}$ が $-SO(C_{1-6}\text{アルキル})$ である化合物は、式(D-3)における $R^{21}$ が $-S(C_{1-6}\text{アルキル})$ である化合物から製造することができる。式(D-3)における $R^{21}$ が $-S(C_{1-6}\text{アルキル})$ である化合物を不活性溶媒中、酸化する方法が好ましい例として挙げられる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、*tert*-ブタノール、酢酸、若しくはトリフルオロ酢酸、水、又はこれらの混合溶媒中が挙げられる。0.3~2倍等量の酸化

剤としては、例えばメタ過ヨウ素酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸、過酸化水素が挙げられる。酸化剤は、原料化合物に対し、0.3～2倍モル使用することが好ましい。

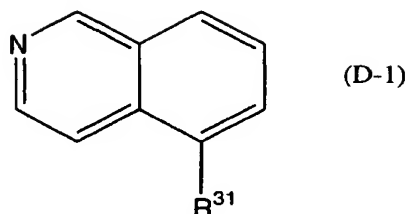
#### 【0173】

また、式(D-3)における $R^{21}$ が $-SO_2(C_{1-6}$ アルキル)である化合物は、式(D-3)における $R^{21}$ が $-S(C_{1-6}$ アルキル)である化合物から製造することができる。式(D-3)における $R^{21}$ が $-S(C_{1-6}$ アルキル)である化合物を不活性溶媒中、酸化する方法が好ましい例として挙げられる。上記の酸化工程と同様の不活性溶媒、酸化剤で実施できるが、酸化剤は原料化合物の2倍モル以上が好ましい。また別法として、式(D-3)における $R^{21}$ が $-SO_2(C_{1-6}$ アルキル)である化合物は、式(D-2)の化合物から製造することができる。式(D-2)の化合物を不活性溶媒中、スルホニル化する方法が好ましい例として挙げられる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、メタノール、エタノール、プロパノールなどの溶媒、水又はこれらの混合溶媒が挙げられる。スルホニル化試薬としては、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィン酸ナトリウム又はカリウムが挙げられ、 $R^{21}$ が対応する $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基である化合物(D-3)に変換することができる。反応は、室温～180℃程度で反応させることが好ましい。上記合成中、保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記Greene及びWuts、並びにKocienskiによる方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

#### 【0174】

式(D)における $R^2$ が水素原子である化合物を示す下記の式(D-1)

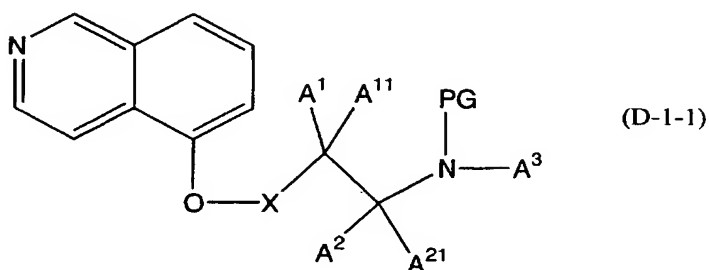
## 【化 2 4】



〔式中、 $R^{31}$ は、前記と同義である〕で表される化合物は、以下の方法によって製造できる。

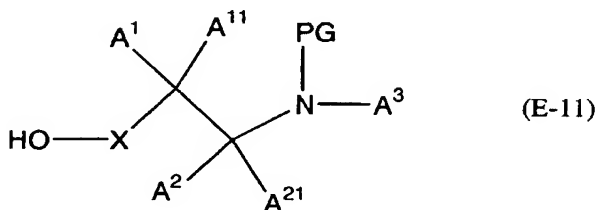
式 (D-1) における  $R^{31}$  が式 (a-1) で表される化合物を示す下記の式 (D-1-1)

## 【化 2 5】



〔式中、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^2$ 、 $A^{21}$ 、 $A^3$ 、 $X$ 、及び  $PG$  は、前記と同義である〕で表される化合物は、市販である 5-ヒドロキシイソキノリン（アルドリッチ社製）と市販、又は調製可能な下記の式 (E-11)

## 【化 2 6】



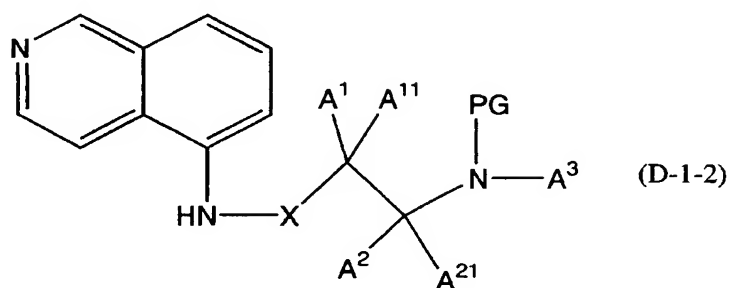
〔式中、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^2$ 、 $A^{21}$ 、 $A^3$ 、 $X$ 、及び  $PG$  は、前記と同義である〕で表される  $N$ -保護アミノアルコールから製造することができる。反応は、不活性溶媒中、リン試薬、及びアゾ化合物存在下にて実施する方法が挙げられる（例として、Tsunodaら *Chemistry Letters*, 539 (199

4) 又は、Mitsunobu, O., Synthesis, 1 (1981))。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタンが挙げられる。リン試薬としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンが挙げられる。アゾ化合物としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジ(iso-プロピル) 又は 1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド) が挙げられる。リン試薬、アゾ化合物、及び N-保護アミノアルコール (E-11) は、5-ヒドロキシイソキノリンに対して、それぞれ同一、又は異なってもよく、1~6 倍モル、好ましくは 2~4 倍モル使用することが好ましく、反応温度は -10~80℃、好ましくは 0~60℃程度である。

#### 【0175】

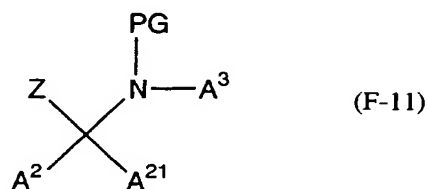
式 (D-1) における R<sup>31</sup> が、式 (a-2) で表される (ただし、R<sup>4</sup> は、水素原子である) 化合物を示す下記の式 (D-1-2)

#### 【化27】



[式中、A¹、A¹¹、A²、A²¹、A³、X、及び PG は、前記と同義である] で表される化合物は、市販である 5-アミノイソキノリン (アルドリッチ社製) と市販、又は調製可能な下記の式 (F-11)

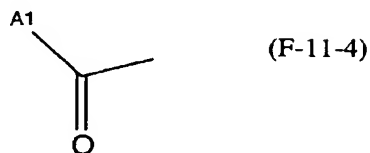
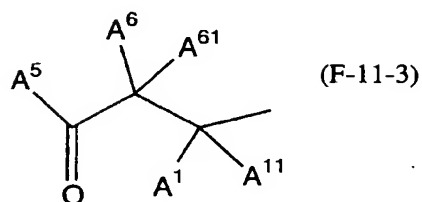
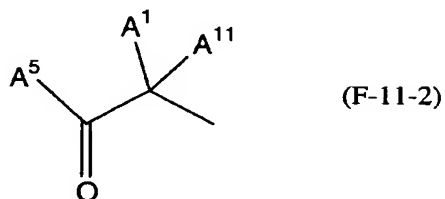
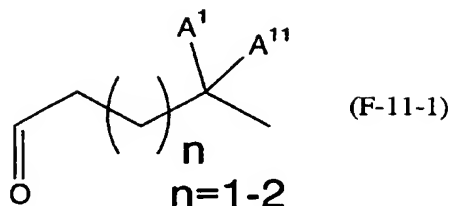
#### 【化28】



[式中、A²、A²¹、A³、及び PG は、前記と同義であり；

Zは、下記の式 (F-11-1)、式 (F-11-2)、式 (F-11-3)、又は式 (F-11-4) を示す。

【化 29】



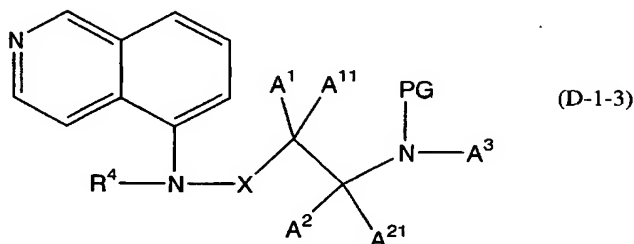
{上記式中、A¹、A¹¹、A⁵、A⁶、又はA⁶¹は、前記と同義であり；  
n = 1 又は 2 である} ] で表されるN-保護アミノカルボニル化合物から製造することができる。反応は、無溶媒又は不活性溶媒中、還元的アミノ化する方法が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン又はトルエンが挙げられ、また脱水剤を存在させても良い。脱水剤としては、例えば、チタニウムイソプロポキシドが挙げられる。以上の条件下にて脱水縮合し、シッフ塩基形成後、上記の不活性溶媒を除去し、改めて不活性溶媒を加え、還元を行うことが好ましい。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムが挙げられる。還元時の不活性溶媒の例としては、メタノールなどのアルコールが挙げられる。還元剤は、式 (F-11)

の化合物に対して、1～10倍モル程度使用することが好ましい。反応は、0℃～80℃の範囲にて行うことが好ましい。

【0176】

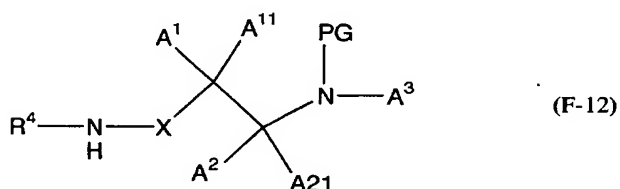
また、式(D-1)におけるR<sup>31</sup>が、式(a-2)で表される化合物を示す下記の式(D-1-3)

【化30】



[式中、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>3</sup>、X、R<sup>4</sup>、及びPGは、前記と同義である]  
で表される化合物は、市販の5-ブロモイソキノリンと、下記の式(F-12)

【化31】



[式中、A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>21</sup>、A<sup>3</sup>、X、R<sup>4</sup>、及びPGは、前記と同義である]  
で表されるN-保護ジアミンから製造することができる。反応は、不活性溶媒中、パラジウム触媒、リン化合物、及び塩基存在下にて実施する方法が挙げられる(例えば、Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 1158 (2000)、Buchwald, S. L., Organic Letters, 1101 (2000)に準ずる)。不活性溶媒としては、例えば1,4-ジオキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、又はジメトキシエタンが挙げられる。パラジウム触媒としては、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)が挙げられる。リン化合物としては、例えば2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシ

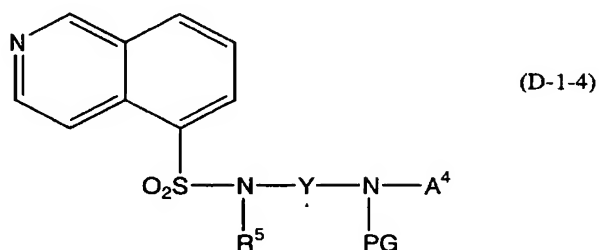


ルホスフィノ) ビフェニル、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル、キサントフォス、トリ (tert-ブチル) ホスフィンが挙げられる。塩基としては、例えば tert-ブトキシナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウムが挙げられる。反応は、20~120℃で行うことが挙げられる。

### 【0177】

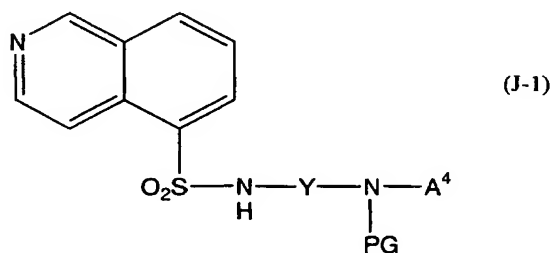
式 (D-1) における  $R^{31}$  が、式 (a-3) で表される化合物を示す下記の式 (D-1-4)

### 【化32】



[式中、 $A^4$ 、 $R^5$ 、Y、及びPGは、前記と同義である] で表される化合物は、下記の式 (J-1)

### 【化33】



[式中、 $A^4$ 、Y、及びPGは、前記と同義である] で表される化合物と下記の式 (H-1)

### 【化34】



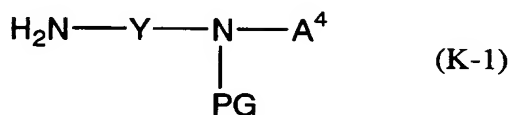
[式中、 $R^5$ は、前記と同義である] で表されるアルコールから製造できる。反応は、不活性溶媒中、リン試薬、及びアゾ化合物存在下にて実施する方法が挙げ

られる（例として、Tsunodaら *Chemistry Letters*, 539 (1994) 又は、Mitsunobu, O., *Synthesis*, 1 (1981)）。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、又はジクロロメタンが挙げられる。リン試薬としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンが挙げられる。アゾ化合物としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジ (i s o - プロピル) 又は 1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) が挙げられる。リン試薬、アゾ化合物、及び式 (H-1) のアルコールは、式 (J-1) の化合物に対して、通常 1 ~ 6 倍モル、好ましくは 2 ~ 4 倍モル使用することができ、反応温度は -10 ~ 80 °C、好ましくは 0 ~ 60 °C 程度である。

#### 【0178】

式 (J-1) の化合物は、市販でもある公知の化合物である 5 - イソキノリンスルホニルクロリド（特開昭 57-156463 号公報、特開昭 57-200366 号公報、特開昭 58-121278 号公報、特開昭 58-121279 号公報、特開昭 59-93054 号公報、特開昭 63-2980 号公報）と市販、又は調製可能な下記の式 (K-1)

#### 【化 35】



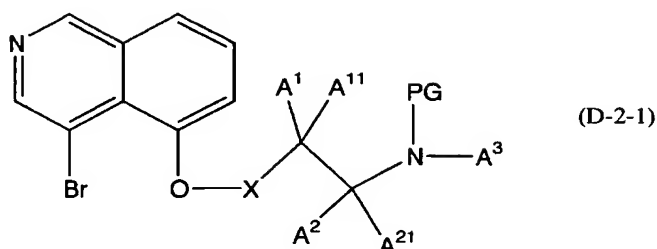
〔式中、A<sup>4</sup>、Y、及び P G は、前記と同義である〕で表される N - 保護ジアミンから不活性溶媒中、塩基存在下にてカップリングすることにより、製造することができる。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素、又はアセトニトリルが挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩基及び式 (K-1) の N - 保護ジアミンは、5 - イソキノリンスルホニルクロリドに対して、通常 1 ~ 6 倍モル、好ましくは 1.1 ~ 2.2 倍モル使用することが好ましく、反応温度は -10 ~ 40 °C、好ましくは 0 ~ 3

0℃程度である。

【0179】

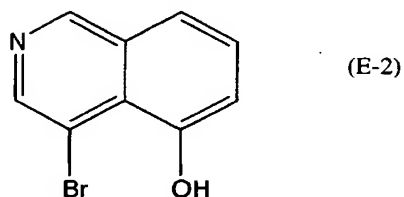
式 (D-2) における  $R^{31}$  が式 (a-1) で表される化合物を示す下記の式 (D-2-1)

【化36】



[式中、 $A^1$ 、 $A^{11}$ 、 $A^2$ 、 $A^{21}$ 、 $A^3$ 、 $X$ 、及び  $PG$  は、前記と同義である] で表される化合物は、下記の式 (E-2)

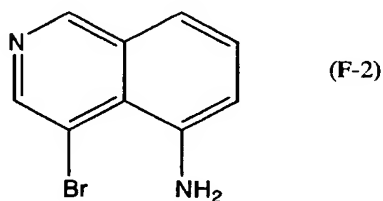
【化37】



で表される 4-ブロモ-5-ヒドロキシイソキノリンと式 (E-11) の  $N$ -保護アミノアルコールから製造することができる。反応は、式 (D-1-1) を 5-ヒドロキシイソキノリンと式 (E-11) の  $N$ -保護アミノアルコールから製造する方法において、5-ヒドロキシイソキノリンを式 (E-2) の 4-ブロモ-5-ヒドロキシイソキノリンに変更する以外は同様の条件で実施できる。

式 (E-2) で表される化合物は、下記の式 (F-2)

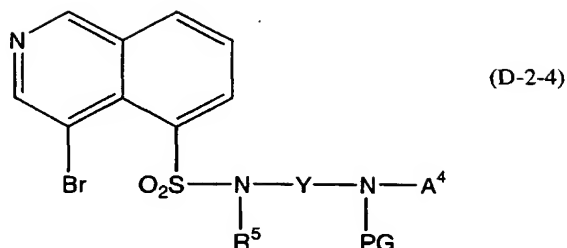
【化38】



で表される 4-ブロモ-5-アミノイソキノリン (参考例 1) から製造すること

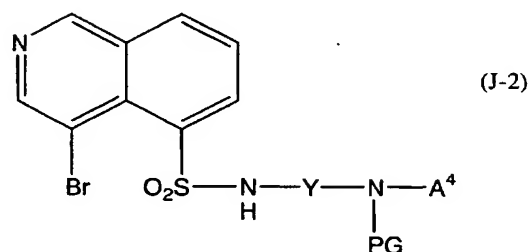


## 【化 40】



〔式中、 $A^4$ 、 $R^5$ 、 $Y$ 、及び  $PG$  は、前記と同義である〕で表される化合物は、下記の式 (J-2)

## 【化 41】



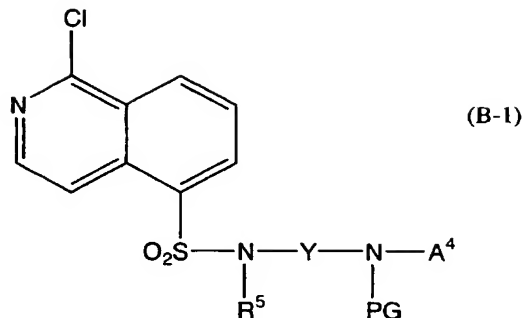
〔式中、 $A^4$ 、 $Y$ 、及び  $PG$  は、前記と同義である〕で表される化合物と式 (H-1) のアルコールから製造できる。反応は、式 (D-1-4) の化合物を式 (J-1) の化合物と式 (H-1) のアルコールから製造する方法において、式 (J-1) の化合物を式 (J-2) の化合物に変更する以外は同様の条件で実施できる。

## 【0181】

式 (J-2) の化合物は、公知の化合物である 4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリド (特許公報第 2763791) と市販、又は調製可能な式 (K-1) の  $N$ -保護ジアミンから不活性溶媒中、塩基存在下にてカップリングすることにより、製造することができる。反応は、式 (J-1) の化合物を 5-イソキノリンスルホニルクロリドと式 (K-1) の  $N$ -保護ジアミンから製造する方法において、5-イソキノリンスルホニルクロリドを 4-ブロモ-5-イソキノリンスルホニルクロリドに変更する以外は同様の条件で実施できる。

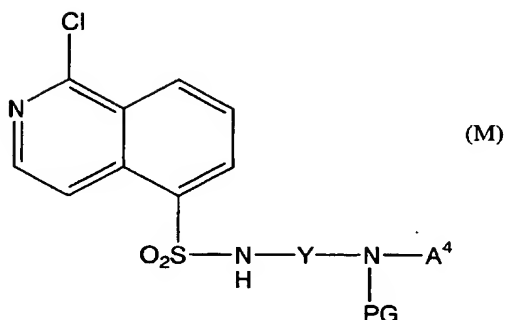
式 (B) における  $R^2$  が水素原子であり、 $R^{31}$  が式 (a-3) である下記の式 (B-1)

## 【化 4 2】



[式中、 $A^4$ 、 $R^5$ 、Y、及びPGは、前記と同義である] で表される化合物は、下記の式 (M)

## 【化 4 3】



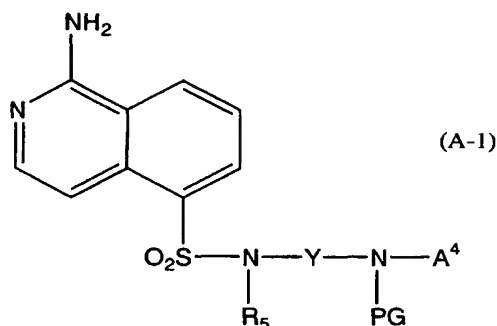
[式中、 $A^4$ 、Y、及びPGは、前記と同義である] で表される化合物と式 (H-1) のアルコールから製造できる。反応は、式 (D-1-4) の化合物を式 (J-1) の化合物と式 (H-1) のアルコールから製造する方法において、式 (J-1) の化合物を式 (M) の化合物に変更する以外は同様の条件で実施できる。

式 (M) の化合物は、公知の化合物である 1-クロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリド (特開昭 63-2980 号公報) と式 (K-1) の N-保護ジアミンから不活性溶媒中、塩基存在下にてカップリングすることにより、製造することができる。反応は、式 (J-1) の化合物を 5-イソキノリンスルホニルクロリドと式 (K-1) の N-保護ジアミンから製造する方法において、5-イソキノリンスルホニルクロリドを 1-クロロ-5-イソキノリンスルホニルクロリドに変更する以外は同様の条件で実施できる。

## 【0182】

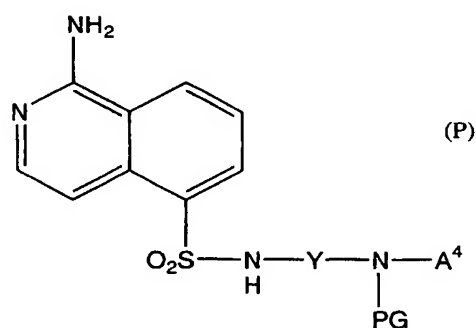
式 (A) における  $R^1$  がアミノ基であり、 $R^2$  が水素原子であり、 $R^{31}$  が式 (a-3) である下記の式 (A-1)

【化 4 4】



[式中、 $A^4$ 、 $R^5$ 、Y、及び PG は、前記と同義である] で表される化合物は、下記の式 (P)

【化 4 5】



[式中、 $A^4$ 、Y、及び PG は、前記と同義である] で表される化合物と式 (H-1) のアルコールから製造できる。反応は、式 (D-1-4) の化合物を式 (J-1) の化合物と式 (H-1) のアルコールから製造する方法において、式 (J-1) の化合物を式 (P) の化合物に変更する以外は同様の条件で実施できる。

式 (P) の化合物は、式 (M) の化合物をアミノ化することにより、製造することができる。反応は、不活性溶媒中、アンモニア水を加えることにより、変換する方法が挙げられる。不活性溶媒の例としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランが挙げられ、アンモニア水は 20% 以上の濃度のものの使用が挙げられる。反応は、室温～200℃、好ましくは 100～150℃である。

【0183】

上記一般式（１）で表される本発明の化合物は細胞内のミオシン制御軽鎖のリン酸化抑制による細胞運動阻害作用を有しており、医薬の有効成分として有用である。本発明の化合物の有する細胞運動阻害作用のうち、細胞収縮阻害作用は血管収縮阻害活性あるいは眼圧降下活性などを測定することにより確認することができる。また、細胞運動阻害作用のうち、細胞遊走に対する阻害作用（細胞遊走阻害作用と略すことがある）は好中球遊走阻害活性あるいは気道炎症抑制活性などを測定することにより確認することができる。また、細胞放出阻害作用は好中球などからのケミカルメディエーター放出量を測定することにより確認することができる。また、細胞凝集運動阻害作用は血小板凝集阻害活性などを測定することにより確認することができる。もっとも、細胞内のミオシン制御軽鎖のリン酸化抑制による細胞運動阻害作用は本明細書の従来の技術の欄に記載したとおり、多様な生物作用と関連していることが知られているので、上記の細胞収縮、細胞遊走、細胞放出および細胞凝集阻害作用を含めて最も広義に解釈する必要がある。

#### 【0184】

例えば、上記一般式（１）で表される本発明の化合物は、ミオシン制御軽鎖リン酸化阻害活性（本明細書の試験例 1 参照）、血管収縮阻害活性（本明細書の試験例 2 参照）、眼圧降下活性（試験例 3 参照）、好中球遊走阻害活性（試験例 4 参照）、気道炎症抑制活性（本明細書の試験例 5 参照）を有している。また、試験例により明らかにされているように、上記一般式（１）で表される化合物は、従来のイソキノリン化合物に比較して顕著に高い血管収縮阻害活性、眼圧降下活性、好中球遊走阻害活性および気道炎症抑制活性を有している。従って、上記一般式（１）で表される化合物は、各種細胞の収縮に関連した疾患、各種細胞の遊走に関連した疾患、各種細胞の放出に関連した疾患、あるいは各種細胞の凝集に関連した疾患などに対する予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

#### 【0185】

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、上記一般式（１）で表される本発明の化合物の作用機作は下記のように推定できる。ミオシン制御軽鎖のリン酸化体量の上昇が細胞骨格の運動装置であるアクトミオシン系を活性化させ、細胞



運動を活発にすることが知られていることから、細胞運動にはミオシン制御軽鎖のリン酸化反応が重要であると考えられる(Kamm, K., et al., Annu. Rev. Physiol. 51, pp.299-313, 1989; Niggli, V., FEBS Lett., 445, pp.69-72, 1999; Itoh, K., et al., Biochim. Biophys. Acta., 1136, pp.52-56, 1992; Kitani, S., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 183, pp.48-54, 1992)。細胞内のミオシン制御軽鎖のリン酸化体量を測定したところ、上記一般式(1)で表される化合物は細胞内のミオシン制御軽鎖リン酸化体量を減少させることが判明した(試験例1参照)。

#### 【0186】

細胞内のミオシン制御軽鎖リン酸化体量は、下記に示す反応経路1および反応経路2の2つの反応経路の活性化状態によって決まることが知られている(Fukata, Y., et al., Trends Pharmacol. Sci., 22, pp.32-39, 2001)。

##### <反応経路1>

細胞内のカルシウム濃度の上昇 → ミオシン軽鎖リン酸化酵素の活性化 → ミオシン制御軽鎖リン酸化体量の上昇

##### <反応経路2>

低分子量G蛋白質Rhoの活性化 → Rhoキナーゼの活性化 → ミオシンフォスファテースのリン酸化(不活性化) → ミオシン制御軽鎖リン酸化体量の上昇

#### 【0187】

上記反応経路1及び／又は反応経路2を阻害する化合物はミオシン制御軽鎖のリン酸化体量を減少させる活性を有すると考えられる。上記一般式(1)で表される本発明の化合物の作用点が上記反応経路1又は上記反応経路2のいずれであるか、あるいはその両者であるかを推定するために、上記一般式(1)で表される本発明の化合物の細胞内のカルシウム濃度の上昇およびミオシン軽鎖リン酸化酵素の活性に対する作用を検討したところ、本発明の化合物は細胞内カルシウム濃度の上昇に影響を与えず(試験例6参照)、ミオシン軽鎖リン酸化酵素活性を阻害しないこと(試験例7参照)が判明した。よって本発明の化合物(1)は上記反応経路1を阻害せず、上記反応経路2を阻害してミオシン制御軽鎖リン酸化体量を減少させると推定される。したがって、本発明の化合物は、Rho/Rhoキナー

ゼ経路阻害剤として使用できる。上記一般式(1)で表される本発明の化合物が上記反応経路2を阻害していることは、勿論、Rhoキナーゼ活性に対する阻害活性を測定することにより確認してもよいし、またミオシンフォスファテースのリン酸化反応に対する阻害活性を測定することに行ってもよい。

#### 【0188】

Rhoキナーゼの活性の測定は、例えば、W001/56988に開示された方法によって行うことができる。より具体的には、市販のRhoキナーゼ(Upstate社)とともにATP( $\gamma$  32P-ATP)を基質(Ribosomal S6 kinase substrate)に添加することにより酵素反応を開始し、基質をろ紙に吸着させ、リン酸溶液によりATPを洗い流した後に液体シンチレーションカウンターによりリン酸化された基質の量を測定する。上記一般式(1)で表される本発明の化合物のRhoキナーゼ活性に対する阻害活性は、酵素反応を開始する前に化合物を添加しておき基質のリン酸化量の抑制を測定することにより求めることができる。ミオシンフォスファテースのリン酸化反応は、例えば、ミオシンフォスファテースのリン酸化体の特異的に認識する抗体(Feng, J. et al., J. Biol. Chem., 274, pp.37385-37390, 1999)を用いて測定できる。より具体的には、組織よりミオシンフォスファテースを含むタンパク質を抽出し、アクリルアミドゲルにて電気泳動した後、ニトロセルロースメンブレンにトランスファーする。ミオシンフォスファテースのリン酸化体の特異的に認識する抗体を反応させミオシンフォスファテースのリン酸化体量を検出する。化合物のミオシンフォスファテースのリン酸化反応に対する阻害活性は、組織抽出を開始する前に化合物を添加しておきミオシンフォスファテースのリン酸化体量の抑制を測定することにより求めることができる。

#### 【0189】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物は上記反応経路2であるRho / Rhoキナーゼ経路を阻害し、従来のイソキノリン化合物に比較し、強力な細胞収縮阻害活性及び細胞遊走阻害活性を示すと考えられる。Rho / Rhoキナーゼ経路は細胞収縮および細胞遊走に重要な役割を果たしていることが知られている。また、これ以外にも、Rho / Rhoキナーゼ経路が凝集、放出、産生、分裂、転写調節な

ど多彩な細胞機能を制御していることが種々の細胞系で報告されている (Fukata, Y., et al., Trends in Pharmacological Sciences, 22, pp.32-39, 2001; Murata, T., et al., J. Hepatol., 35, pp.474-481, 2001; Ohnaka, K., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 287, pp.337-342, 2001)。従って、Rho / Rhoキナーゼ経路を阻害する本発明の化合物は、この作用に基づいて従来のイソキノリン化合物に比較して強力な細胞収縮、細胞遊走、細胞放出および細胞凝集阻害活性を示し、各種細胞の収縮に関連した疾患、各種細胞の遊走に関連した疾患、各種細胞からの放出に関連した疾患、各種細胞の凝集に関連した疾患、各種細胞の転写に関連した疾患などの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である (実験医学Vol.17, 7, 1999)。

#### 【0190】

ここで、各種細胞の収縮に関連した疾患としては、例えば血管平滑筋に関わるものとして、高血圧症、動脈硬化症、脳循環障害とそれに付随する脳機能障害 (精神障害・記憶障害・痴呆・せん妄・徘徊・運動障害)、めまい、心臓病、末梢循環障害、網膜循環障害、腎不全等が挙げられ、気道平滑筋に関するものとして、喘息、呼吸窮迫症候群、肺気腫、末梢気道疾患、慢性気管支炎等が挙げられ、消化管平滑筋に関わるものとしては、嘔吐、慢性胃炎、逆流性食道炎、過敏性腸症候群等が挙げられ、眼に存在する平滑筋に関わるものとして、緑内障、視野狭窄等が挙げられ、また膀胱や尿道の平滑筋に関わるものとして、排尿障害、頻尿、失禁等が挙げられ、子宮平滑筋に関わるものとして妊娠中毒症、切迫早産・流産等が挙げられ、陰茎の平滑筋に関わるものとしては勃起障害が知られているが、上記の例に限定されるものではない。

#### 【0191】

より詳細には、高血圧症としては、本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧、妊娠誘発性高血圧、内分泌性高血圧、心臓血管性高血圧、神経性高血圧、医原生高血圧、肺高血圧症等が例示され、動脈硬化症としては、冠動脈・腹部大動脈・腎動脈・頸動脈・眼底動脈・脳動脈等全身主要動脈に病変が生じたものが例示される。脳循環障害としては、脳血栓、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、脳動脈硬化症、硬膜下血腫、硬膜外血腫、クモ膜下出血、脳低

酸素症、脳浮腫、脳炎、脳膿瘍、頭部外傷、精神病、代謝中毒、薬物中毒、一過性の呼吸停止、手術時の深麻酔等が例示される。心臓病は、うっ血性心不全、急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、心内膜下梗塞、右室梗塞、非定型的心筋梗塞、虚血性心筋症、異型狭心症、安定狭心症、労作性狭心症、冠レン縮性狭心症、梗塞後狭心症、不安定狭心症、不整脈、急性心臓死を含む。

#### 【0 1 9 2】

末梢循環障害には、バージャー病、閉塞性動脈硬化症、レイノー症候群等の動脈疾患及び静脈血栓症、血栓性静脈炎等の静脈疾患、血液の過粘性症候群、凍傷・凍創、冷え性による冷感及び入眠障害、褥創、ひび・あかざれ、脱毛が含まれる。網膜循環障害としては、それによって生じる網膜血管閉塞症、動脈硬化性網膜症、血管れん縮性網膜症、高血圧眼底、高血圧性網膜症、腎性網膜症、高血圧性視神経網膜症、糖尿病性網膜症等が例示される。また、緑内障としては、主要な病型である原発閉塞隅角緑内障、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、先天緑内障、続発緑内障を含む。排尿障害としては、排尿困難症、膀胱頸部硬化症、膀胱頸部閉塞症、尿道症候群、排尿筋-括約筋強調不全、不安定膀胱、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎、前立腺痛、Hinman症候群、ファウラー症候群、心因性排尿障害、薬剤性排尿障害、加齢による排尿障害等を含む。勃起障害としては、糖尿病や動脈硬化症、高血圧、多発性硬化症心臓病、高脂血症、うつ病などの疾患に伴う器質性勃起障害、機能性勃起障害、加齢に伴う勃起障害、あるいは脊髄損傷や根治的前立腺全摘出後の勃起障害を含む。

#### 【0 1 9 3】

各種細胞の遊走に関連した疾患としては、例えば癌細胞に関わるものとして癌の浸潤や転移が例示される。また、血管内皮細胞に関わるものとしては血管新生が例示される。また、白血球に関するものとしては細菌感染症、アレルギー過敏疾患（例えば、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症、アナフィラキシーショック等が例示される）、膠原病（例えば、慢性関節リウマチ・全身性エリテマトーデス・多発性硬化症・シェーグレン病等が例示される）、血管炎、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎・クローン病等が例示される）、内臓の虚血再灌流障害、外傷性の脊髄損傷、肺炎、肝炎、腎炎、膵炎、中耳炎、副鼻腔炎、繊維化症

、AIDS、成人T細胞白血病、臓器移植後の拒絶（移植片対宿主反応）、血管再狭窄、エンドトキシンショックが例示される。癌としては、骨髄性白血病、リンパ性白血病、胃癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、食道癌、卵巣癌、乳癌、皮膚癌、頭頸癌、睾丸腫瘍、神経芽細胞種、尿路上皮癌、多発性骨髄腫、子宮癌、メラノーマ、脳腫瘍等が例示される。肝炎としては、ウイルス感染による肝炎（例えば、B型肝炎・C型肝炎など）が挙げられ、またアルコール性肝炎を含む。肺炎としては、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び線維化に移行しうる間質性肺炎も含む。腎炎としては、慢性腎炎症候群、無症候性蛋白尿・急性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、IgA腎症、腎盂腎炎、糸球体腎炎等を含む。線維化症としては、肺・皮膚・心臓・肝臓・膵臓・腎臓等での結合組織タンパクの過剰な沈着を特徴とする慢性的な病変を含む。その主なものは肺線維症及び肝線維症、皮膚線維症であるが、これらに限定されるものではない。肝線維化症においては、特にB型・C型肝炎ウイルスの感染によってウイルス性肝炎が進行し肝細胞が壊死に陥いることによって線維化が進行するもので、大結節型肝硬変を意味する。あるいは、アルコール性肝炎の進行による小結節型肝硬変を包含する。

#### 【0194】

各種細胞の放出に関連した疾患としては、例えば白血球に関わるものとしてはアレルギー疾患が例示される。

アレルギー疾患としては、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性関節炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性咽頭炎などが挙げられる。

各種細胞の凝集に関連した疾患としては、例えば血小板細胞に関わるものとしては血栓症が例示される。

血栓症としては、前述した全身の主要動脈・主要静脈・末梢の動脈・静脈の循環障害をはじめとして、出血・薬物中毒・エンドトキシンによって引き起こされるショック、さらにそれに引き続く播種性血管内凝固（DIC）、また多臓器不全（MOF）を含む。

#### 【0195】

各種細胞の転写に関連した疾患としては、例えば骨細胞に関わるものとしては骨疾患が、ウイルスに関わるものとしてはAIDSが、また癌細胞に関わるものと

しては癌が、それぞれ例示される。

骨疾患としては、骨粗しょう症、高カルシウム血症、骨ペーজেット病、腎性骨異栄養症、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、骨形成不全症、骨損傷、歯骨異常が例示される。AIDSとしては、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染によって生じる後天性免疫不全症候群が例示される。癌としては、胃癌・大腸癌・肝癌・膀胱癌・肺癌・白血病・悪性リンパ腫・子宮癌・卵巣癌・乳癌・皮膚癌などが例示される。

#### 【0196】

上記一般式（1）で表される本発明の化合物が高血圧症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、各種高血圧モデル動物に投与することにより確認できる。高血圧動物モデルとしては自然発症高血圧ラット（SHR）、二腎性高血圧ラット、食塩負荷ラット（DOCA）などがある（Uehata, M. ら、Nature、389, 990-994, 1997）。化合物を0.1—1000 mg/kg、好ましくは0.1—100 mg/kgの投与量で高血圧モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し拡張期血圧を測定する。拡張期血圧の降下作用により高血圧症の治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0197】

上記一般式（1）で表される本発明の化合物が肺高血圧症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えばモノクロタリンを2—3週間ラットに投与することにより作成した肺高血圧ラットモデルを使用し確認できる（Ito, K. M. ら、Am. J. Physiol., 279, H1786-H1795, 2000）。化合物を0.1—1000 mg/kg、好ましくは0.1—100 mg/kgの投与量で肺高血圧モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し肺内圧を測定する。肺内圧の降下作用により肺高血圧症の治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0198】

上記一般式（1）で表される本発明の化合物が動脈硬化症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、L-NAME誘発動脈硬化ラットモデル（Cir. Res. 89(5):415-21, 2001）あるいはバルーン傷害性動脈肥厚モデルラット（Sawada N. ら、Circulation 101(17):2030-3, 2000）等

を使用して確認することが出来る。化合物を0.1—1000mg/kg、好ましくは0.1—100mg/kgの投与量で、動脈硬化モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、動脈肥厚を観察する。肥厚の抑制作用により動脈硬化治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0199】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が脳循環障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、スナネズミ海馬領域神経脱落モデル(Kirinoら、Brain Res., 239, 57-69, 1982)等を使用して確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量をモデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、エネルギー関連物質濃度およびマウスの生存時間、或いは遅発性の神経脱落の阻害を測定する。脳代謝能の維持改善・賦活作用、脳神経保護作用、脳梗塞巣の形成抑制作用により、脳循環障害の治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0200】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が心臓病の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、血管結窄による心筋梗塞ラットモデル(Xia QG.ら、Cardiovasc. Res. 49(1):110-7, 2001)などを用いることにより確認することが出来る。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、虚血再還流後にホルマリン還流固定した心臓の組織観察を行うことにより、心臓病治療薬としての有効性を確認できる。

#### 【0201】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が末梢循環障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、じょくそうラットモデル(Pierce SM.ら、Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 281(1):H67-74, 2001)などを用いることによって確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、50mmHgの圧力で後肢皮膚を圧迫した後、患部の壊死面積の組織観察あるいは上皮血流量の測定を行うことにより、じょくそう(末梢血管循環

障害) 治療薬としての有効性を確認できる。

#### 【0202】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が網膜循環障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、アルゴンレーザー網膜血管障害ウサギモデル(Jpn. J. Ophthalmol. 45(4):359-62, 2001)を用いて確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、網膜血管障害の程度をレーザースポットを計数することによってコントロールと比較し、網膜循環障害治療薬としての有効性を確認できる。

#### 【0203】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が腎不全の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、1腎1狭窄型腎性高血圧ラットモデル(基礎と臨床 30, 511-524, 1996)を用いて確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、利尿効果を測定することによって、腎不全治療薬としての有効性を確認できる。

#### 【0204】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が喘息、例えば気管支喘息の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、摘出気管支や気管支喘息モデル動物、ヒト末梢血好酸球(飯塚邦彦:アレルギー, 47:943, 1998, 飯塚邦彦、吉井明弘:日本呼吸学雑誌, 37:196, 1999.)を用いて確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、アセチルコリン吸入による気管支抵抗上昇を測定すること、また組織学的解析をすることによって、気管支喘息の治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0205】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が過敏性腸症候群の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、ストレス負荷モデル動物に投与することにより確認できる。ストレス負荷モデル動物としては、拘束スト



レス負荷ラット(Miyata, K.ら、J. Pharmacol.Exp. Ther. 259(1991) 815-819)やCRH投与ラットモデル(Miyata, K.ら、Am. J. Physiol. 274(1998) G827-831)に投与することにより確認できる。化合物を0.1—1 0 0 0 m g / k g、好ましくは0.1—1 0 0 m g / k gの投与量でストレス負荷モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し脱糞数を測定する。脱糞数の減少効果により過敏性腸症候群の治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0 2 0 6】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が緑内障の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、点眼により薬剤を供した後のウサギやネコ・サルの眼圧を測定することにより確認できる(Surv. Ophthalmol. 41:S9-S18, 1996)。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、局所麻酔ウサギ又はサルに点眼・経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、眼圧計を用いて経時的に眼圧を測定することにより、緑内障治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0 2 0 7】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が排尿障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば律動性膀胱収縮モデル等を用いて確認できる(金子茂ら、日薬理誌, Vol.93 (2), 55-60, 1989.; 野村鳴夫ら、日薬理誌, Vol.94 (3), 173-, 1989.)。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、麻酔ラット又はイヌに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、膀胱充満時の律動的収縮(排尿運動)の回数を測定することにより、排尿障害治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0 2 0 8】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が勃起障害の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、公知の方法、例えばJ.Uro. 1 5 1, 797-800(1994)に記載の方法により確認できる。化合物を親水性軟膏に溶かし、ラット陰茎に3 0 m g 塗布し、ラットが陰茎を舐めないようにアクリル円筒の中に1 0 分間保持した。その後3 0 c m X 3 0 c mのアクリルケージにラットを移して側面と底面からビデオで6 0 分間録画する。そして、3 0 分間あたりの

陰茎の勃起回数をカウントすることにより、勃起障害治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0209】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が癌転移浸潤抑制のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、Cancer Res., 55:3551-3557(1995)に記載の方法により、確認することが出来る。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、ヌードマウス可移植性ヒト癌細胞浮遊液を同所に移植したヌードマウス(自然転移モデル)に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、転移した癌病巣を測定することにより、癌転移浸潤治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0210】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が膠原病の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えばラット又はマウスのコラーゲン誘発関節炎(Griffith, MM. ら、Arthritis Rheumatism, 24: 781, 1981.; Woolley, PH. ら、J. Exp. Med., 154: 688, 1981.)を用いて確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデルマウスまたはモデルラットに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、足踵体積を測定すること、また骨破壊進行を測定することによって、膠原病の治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0211】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が炎症性腸疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、ラット漿膜内酢酸注入潰瘍性大腸炎モデルやデキストラン硫酸ナトリウム大腸炎モデルあるいはトリニトロベンゼンスルホン酸大腸炎モデル(小島ら、Folia. Pharmacol. Jpn. 118, 123-130, 2001)により、確認することが出来る。例えば、化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、腸管内に酢酸を注入して大腸炎を誘導したラットに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、数日～2週間後に解剖し、腸管上皮の潰瘍面積と大腸ホモジナイズ中のロイコトリエンB<sub>4</sub>量を観察・測定することにより、炎症性腸疾患治療薬としての有用性を確認できる。

## 【0 2 1 2】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が脊髄損傷の治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、脊髄切断ラットモデル(Sayer FT.ら、Exp. Neurol. 175(1):282-96, 2002)などを用いることにより、確認することが出来る。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、数週間後に脊髄の組織を検鏡して神経再生の程度を計測することによって、脊髄損傷の治療のための医薬としての有効性を確認できる。

## 【0 2 1 3】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が肺炎の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、OVA誘導慢性肺炎マウスモデル(Henderson WR.ら、Am. J. Respir. Crit. Care Med., 165(1):108-16, 2002)などを用いて確認することが出来る。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、肺腔中の好酸球や単核球数を計数することによって、肺炎治療薬としての有効性を確認できる。

## 【0 2 1 4】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が肝炎の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、エンドトキシン誘発肝障害マウスモデル、例えばJ. Immunol. 159, 3961-3967(1997)に記載の方法にしたがって確認することが出来る。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量でエンドトキシン誘発肝障害マウスモデルに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、肝機能パラメータである血漿中のトランスアミナーゼ量や肝組織中のhydroxyproline量を測定すること、また組織学的解析をすることによって、肝炎治療薬としての有用性を確認できる。

## 【0 2 1 5】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が膵炎の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、セルレイン誘発急性膵炎マウスモデル(Niedirau, C.ら、Gastroenterology 88(5 Pt 1):1192-204, 198

5) などを用いることにより確認することが出来る。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、血清中のアミラーゼ活性、脾重を測定することによって、脾炎治療薬としての有効性を確認できる。

#### 【0 2 1 6】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が腎炎の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えばラット由来GBM画分をウサギに免疫して得られた抗GBM抗体を、ラットに投与することにより作成した腎炎ラットモデルを使用し確認できる(W001/56988))。化合物を0.1—1 0 0 0 m g / k g、好ましくは0.1—1 0 0 mg/kgの投与量で腎炎モデルラットに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、尿中蛋白量を測定する。尿中蛋白量の減少作用により腎炎の治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【0 2 1 7】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が、臓器移植時の拒絶反応の抑制のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、皮膚移植ラットモデル、心移植ラットモデルなど(Ochiai T.ら、Transplant. Proc. 19,1284-1286, 1987)を用いて確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、移植片の生着率を見積もることによって、臓器移植時の拒絶反応抑制のための医薬としての有効性を確認できる。

#### 【0 2 1 8】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が慢性関節リウマチの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、ラット又はマウスのコラーゲン誘発関節炎(Griffith,MM.ら、Arthritis Rheumatism,24:781,1981.; Wooley,PH.ら、J.Exp.Med.,154:688,1981.)を用いて確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデルマウスまたはモデルラットに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、足踵体積を測定すること、また骨破壊進行を測定することによって、慢性関節リウマチの治療薬としての有用性を確認できる。

## 【0 2 1 9】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が慢性閉塞性肺疾患(COPD)の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、モルモットのタバコ煙暴露モデル(淵上淳一ら、第73回日本薬理学会要旨集、2000)を用いて確認できる。化合物を1-1000mg/kg、好ましくは1-100mg/kgの投与量で、タバコ煙に曝露したモルモットに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、気管支肺胞洗浄液中の遊走白血球数を測定すること、また組織学的解析をすることによって、COPDの治療薬としての有用性を確認できる。

## 【0 2 2 0】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が肝線維化症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、四塩化炭素誘導肝線維化モデル、例えばJ.Hepatol. 35(4) 474-81(2001)に記載の方法により確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で肝線維化症モデルに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、肝機能パラメータである血漿中のトランスアミナーゼ量や肝組織中のhydroxyproline量を測定すること、また組織学的解析をすることによって、肝線維化症治療薬としての有用性を確認できる。

## 【0 2 2 1】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が肺線維化症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、ブレオマイシン誘発肺線維化動物モデル、例えばAm.J.Respir.Crit.Care Med. 163(1)210-217(2001)に記載の方法にしたがって確認することが出来る。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で肺線維化症マウスモデルに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、呼吸機能および肺組織中のhydroxyproline量を測定することによって、肺線維化症治療薬としての有用性を確認できる。

## 【0 2 2 2】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物がアレルギーの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えばアトピー性皮膚炎マウスモデル(アレルギー 50(12)1152-1162, 2001)に記載の方法に従って確認する

ことができる。界面活性剤や有機溶媒で前処理したNC/Ngaマウスにヒョウヒダニ抗原を用いて皮膚疹を誘導する際、化合物0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、血漿IgE値および好酸球数などを測定することにより、アレルギー治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【 0 2 2 3 】

上記一般式（1）で表される本発明の化合物が血栓症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、実験的静脈血栓ウサギモデル（Maekawa, T.ら、Trombos. Diathes. Haemorrh., 60:363-370, 1974）を使用して確認できる。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、血栓陽性率を見積もることによって、血栓症治療薬としての有効性を確認できる。

#### 【 0 2 2 4 】

上記一般式（1）で表される本発明の化合物が骨疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば卵巣を摘出することにより作成した骨粗しょう症マウスモデル(OVXマウス)を使用し確認できる（Golub, L.M., ら、Ann. N.Y. Acad. Sci., 878, 290-310, 1999）。化合物を0.1—1 0 0 0 m g / k g、好ましくは0.1—1 0 0 mg/kgの投与量でOVXマウスに経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、歯根の脱落および骨格骨の重量を測定する。歯根の脱落抑制作用および骨格骨重量減少の抑制作用により腎炎の治療薬としての有用性を確認できる。

#### 【 0 2 2 5 】

上記一般式（1）で表される本発明の化合物がA I D Sの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、S I V感染アカゲザルモデル（Crub S.ら、Acta Neuropathol. 101(2):85-91, 2001）などに用いることにより確認することが出来る。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、血液中のSIV mRNA量を定量することにより、A I D S治療薬としての有効性を確認できる。

## 【0226】

上記一般式(1)で表される本発明の化合物が癌の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることは、例えば、紫外線照射皮膚癌誘発マウスモデル、あるいは癌細胞移植ヌードマウスモデル (Orengo IFら、Arch Dermatol. 138(6):823-4, 2002, Ki DWら、Anticancer Res. 22(2A):777-88, 2002) などにより確認することが出来る。化合物を0.1-1000mg/kg、好ましくは0.1-100mg/kgの投与量で、モデル動物に経口投与もしくは静脈内投与もしくは腹腔内投与し、体表の癌組織の消長を観察することにより、癌治療薬としての有効性を確認できる。

## 【0227】

また、本発明の各化合物について、試験例1で求められたIC<sub>50</sub>値の3倍濃度の被験化合物を96穴プレートに分注し、試験例1で調整した細胞浮遊液を10<sup>6</sup>/ウェルとなるように加えて、室温下で30分間インキュベートし、各ウェルに分注された細胞浮遊液をトリパンブルーで染色し細胞の生存率を求めたところ、各ウェルとも90%以上の高い生存率を示した。また、本発明の各化合物30mg/kgを、5日間の連日、マウスに経口投与したところ、死亡した例は見られなかった。したがって、本発明の化合物は、安全性においても特に問題とされるものではなかった。

## 【0228】

本発明の医薬の有効成分としては、上記の一般式(1)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。本発明の医薬としては、上記の物質をそのまま投与してもよいが、通常は、有効成分である上記の物質の1種以上と1種以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物を調製して、経口的又は非経口的(例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与、点眼投与、尿道内投与、又は直腸内投与など)にヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。上記の医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型として調製でき、より具体的には、経口投与に適する医薬組成物として、経口剤(錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、丸剤、トローチ剤等)が挙げられ、非経口投

与に適する医薬組成物として注射剤（液剤、懸濁剤等）、点滴剤、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤（例えば、テープ剤）、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏、眼粘膜付着剤等などが挙げられる。緑内障においては、経口剤、点眼剤、眼軟膏、眼粘膜付着剤が好ましい剤形として挙げられる。

#### 【0 2 2 9】

これらの医薬組成物の調製には、当業界で通常用いられている製剤用添加物（例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、潤滑沢剤、着色剤、緩衝剤、コーティング剤、矯味剤、着香剤、乳化剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、pH調節剤など）を用いて常法により製造することができる。賦形剤としては乳糖などの糖類、D-マンニトールなどの糖アルコール類、トウモロコシデンプンなどのデンプン類、結晶セルロース、リン酸カルシウムなどが、崩壊剤としてはデンプン類、部分アルファ化デンプン、カルメロースやその金属塩、寒天末、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが、結合剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、ポピドン、アラビアゴム、アルファ化デンプンなどが、滑沢剤としては、ステアリン酸やその金属塩、タルク、ケイ酸やその金属塩、塩硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウムなどがそれぞれ挙げられる。

#### 【0 2 3 0】

固体の医薬組成物を調製する場合には、例えば、ショ糖、乳糖、ブドウ糖、果糖、トレハロース、D-マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、デキストリン、デキストラン、寒天、キサンタンガム、グアーガム、ロジン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポピドン、アルファ化デンプン、プルラン、ペクチン、ポリソルベート、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、タ



ルク、カオリン、ショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸、コハク酸、酒石酸、ヒマシ硬化油、牛脂硬化油、ステアリン酸、セタノール、オリーブ油、オレンジ油、ダイズ油、カカオ脂、カルナウバロウ、パラフィン、ワセリン、トリアセチン、クエン酸トリエチル、酸化鉄、カラメル、タートラジン、バニリン、等の製剤用添加物が用いられる。錠剤は、必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

#### 【0231】

半固体の医薬組成物を調製する場合には、例えば、動物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル等の製剤用添加物を用いることができる。市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社）、ファーマゾール（日本油脂社）等が挙げられる。液体の医薬組成物を調製する場合には、例えば、塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等の製剤用添加物を用いることができる。注射剤とする場合は、無菌の液状媒体、例えば生理食塩水、等張液、油性液、例えばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、例えば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。点眼剤とする場合は、水性液剤又は水溶液として調製することができ、例えば、無菌の注射用水溶液を用いて水溶液を調製することができる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、pH調節剤、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

#### 【0232】

上記医薬組成物中の有効成分の含有量は剤型に応じて適宜選択可能であるが、例

えば、全組成物の重量に対して0.1～100重量%、好ましくは、1～50%重量%程度が例示される。本発明の医薬の投与量は、患者の年齢、体重、性別、疾患の種類、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば1～500mg程度、好ましくは1～100mg程度、特に好ましくは1～30mg程度が例示される。これらの投与量を1日あたり1回又は数回に分けて投与することができる。

### 【0233】

#### 【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Precoated silicagel 60 F254 (MERCK社製) を使用した。クロロホルム：メタノール (100：1～4：1) 又は酢酸エチル：n-ヘキサン (100：1～1：10) により展開後、UV (254nm) 照射、ニンヒドリン、又はリンモリブデン酸による呈色により確認した。有機溶媒を乾燥とは、無水硫酸マグネシウムあるいは無水硫酸ナトリウムを使用した。フラッシュカラムクロマトグラフィーはsilicagel 60N (球状・中性、40～100 $\mu$ m；関東化学社製) を使用した。分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) は、Precoated silicagel 60 F254 20×20cm 2mm (MERCK社製) を使用した。溶出はヘキサン：酢酸エチル＝1：0～0：1又はクロロホルム：エタノール＝10：1～1：1で実施した。核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、Gemini-300 (FT-NMR, Varian社) 又はAL-300 (FT-NMR, JEOL社製) を用いて測定した。溶媒は特に記しない限り、重クロロホルムを用い、化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用い、 $\delta$  (ppm) で、また結合定数はJ (Hz) で示した。マススペクトル (MS) は液体クロマトグラフ質量分析スペクトル (LC-MS) にて測定した。質量分析装置としてPlatform-LC型質量分析装置 [マイクロマス (Micromass) 社製] を用いエレクトロスプレー (ESI) 法により測定した。液体クロマト装置はギルソン (GILSON) 社製の

装置を使用した。分離カラムはM i g h t y s i l R P - 1 8 G P 5 0 - 4 . 6 ( 関東化学社製) を用いた。溶出は一般には、流速 2 m l / 分、溶媒として A 液=水 [ 0 . 1 % ( v / v ) 酢酸含有]、B 液=アセトニトリル [ 0 . 1 % ( v / v ) 酢酸含有] を用い、0 分から 5 分まで B 液を 5 ~ 1 0 0 % ( v / v ) 直線グラジェントの条件で行った。

#### 【0234】

##### 実施例 1

N - [ ( 5 - イソキノリル) スルホニル] - N - ( 3 - フェニルプロピル) - 1 , 3 - プロピレンジアミン塩酸塩 ( 例示化合物番号 3 - 3 5 )

( 工程 A ) N - ( t e r t - ブトキシカルボニル) - N' - [ ( 5 - イソキノリル) スルホニル] - 1 , 3 - プロピレンジアミン ( 中間体 1 ) の合成

N - ( t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 , 3 - プロピレンジアミン ( 2 . 0 9 g 、東京化成社製) とトリエチルアミン ( 3 . 4 m l 、東京化成社製) のジクロロメタン ( 2 0 m l ) 溶液に、氷冷攪拌下、イソキノリン-5-スルホニルクロリド ( 2 . 7 3 g 、特開昭 6 1 - 2 2 7 5 8 1 に準じて調製) のジクロロメタン ( 1 5 m l ) 溶液を加え、室温で 1 4 時間 3 0 分間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム : メタノール = 5 0 : 1 ) で精製し、標記化合物 ( 4 g ) を得た。

#### 【0235】

( 工程 B ) N - ( t e r t - ブトキシカルボニル) - N' - [ ( 5 - イソキノリル) スルホニル] - N' - ( 3 - フェニルプロピル) - 1 , 3 - プロピレンジアミン ( 中間体 2 ) の合成

中間体 1 ( 6 4 0 m g ) と 1 , 1' - アゾビス ( N , N - ジメチルホルムアミド ) ( 1 2 0 0 m g 、アルドリッチ社製又は C h e m i s t r y L e t t e r s , 5 3 9 ( 1 9 9 4 ) に従い製造) 、3-フェニル-1-プロパノール ( 7 1 0  $\mu$  l 、東京化成社製) のテトラヒドロフラン ( 3 0 m l ) 溶液に、氷冷攪拌下トリ ( n - ブチル) ホスフィン ( 1 . 7 5 m l 、東京化成社製) を加え、アルゴン雰囲気下室温にて 1 3 . 5 時間攪拌した。反応混合物中の沈殿物を濾別した

後、濾液より減圧下溶媒を留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒系）で精製することで標記化合物（913mg、若干の3-フェニル-1-プロパノールを混入）を得た。

#### 【0236】

（工程C）N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩の合成

中間体2（913mg）を室温下10%塩酸/メタノール溶液（18ml、東京化成社製）を加え、加熱還流下25分間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去し、メタノールとジエチルエーテルとの混合溶媒より結晶化し、標記化合物（653mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.65-1.90 (4H, m), 2.39-2.45 (2H, m), 2.67-2.84 (2H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 7.05 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.11-7.29 (4H, m), 7.85-8.05 (4H, m), 8.42 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 9.71 (1H, s)

MS ( $m/z$ ): 384 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0237】

##### 実施例2

N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(2-チエニル)エチル]-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩（例示化合物番号3-37）

（工程A）N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N'-[2-(2-チエニル)エチル]-1,3-プロピレンジアミン（中間体3）の合成

実施例1工程Bの方法に準じて、中間体1（365mg）とトリ（n-ブチル）ホスフィン（747 $\mu$ l）、2-(2-チエニル)エタノール（385mg、アルドリッチ社製）および1,1'-アゾビス（N,N-ジメチルホルムアミド）（517mg）より標記化合物（333mg）を得た。但し、反応は24時間行

い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）を用いて行った。

#### 【0238】

（工程B）N-〔（5-イソキノリル）スルホニル〕-N-〔2-（2-チエニル）エチル〕-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体3（238mg）および10%塩酸／メタノール溶液（5ml）を用いて脱保護を行った（50℃、2時間）。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール（1ml）およびジエチルエーテル（3ml）を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物（202mg）を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- $d_6$ ） $\delta$ （ppm）：1.82-1.96（2H, m），2.70-2.83（2H, m），2.94-3.04（2H, m），3.41-3.55（4H, m），6.70-6.80（2H, m），7.13-7.20（1H, m），7.96-8.27（4H, m），8.47-8.77（4H, m），9.76-9.86（1H, br. s）

MS（ $m/z$ ）：376（MH<sup>+</sup>）

#### 【0239】

##### 実施例3

4-〔N-〔（5-イソキノリル）スルホニル〕-N-（3-フェニルプロピル）〕アミノピペリジン塩酸塩（例示化合物番号3-205）

（工程A）1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-N-〔（5-イソキノリル）スルホニル〕アミノピペリジン（中間体4）の合成

実施例1工程Bの方法に準じて、（5-イソキノリル）スルホニルクロリド（455mg）、4-アミノ-1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン（441mg、アスタテック社製）およびトリエチルアミン（335 $\mu$ l）より標記化合物（665mg）を得た。

（工程B）1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-〔N-〔（5-イソキノリル）スルホニル〕-N-（3-フェニルプロピル）〕アミノピペリジン（中

# 間体5)の合成

実施例1工程Bの方法に準じて、中間体4 (392 mg) とトリ (n-ブチル) ホスフィン (747  $\mu$ l)、3-フェニル-1-プロパノール (405  $\mu$ l) および1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (517 mg) より標記化合物 (357 mg) を得た。但し、反応は24時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) を用いて行った。

## 【0240】

(工程C) 4- {N- [(5-イソキノリル) スルホニル] -N- (3-フェニルプロピル) } アミノピペリジン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体5 (254 mg) および10%塩酸/メタノール溶液 (5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 ml) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (192 mg) を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.64-1.83 (4H, m), 1.98-2.15 (2H, m), 2.88-3.03 (2H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.90-4.20 (3H, m), 7.08-7.30 (5H, m), 7.91-8.00 (1H, m), 8.42-9.13 (6H, m), 9.71-9.82 (1H, br. s)

MS (m/z): 410 (MH<sup>+</sup>)

## 【0241】

### 実施例4

N- [(5-イソキノリル) スルホニル] -N- (4-フェニルブチル) -1, 3-プロピレンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号3-47)

(工程A) N- (tert-ブトキシカルボニル) -N'- [(5-イソキノリル) スルホニル] -N'- (4-フェニルブチル) -1, 3-プロピレンジアミン (中間体6) の合成

実施例 1 工程 B の方法に準じて、中間体 1 (365 mg) とトリ (n-ブチル) ホスフィン (747  $\mu$ l)、4-フェニル-1-ブタノール (462  $\mu$ l、東京化成社製) および 1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (517 mg) より標記化合物 (348 mg) を得た。但し、反応は 24 時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) を用いて行った。

#### 【0242】

(工程 B) N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-(4-フェニルブチル)-1, 3-プロピレンジアミン塩酸塩の合成

実施例 1 工程 C の方法に準じて、中間体 6 (249 mg) および 10% 塩酸/メタノール溶液 (5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2 時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 ml) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (188 mg) を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28-1.48 (4 H, m), 1.77-1.87 (2 H, m), 2.40-2.46 (2 H, m), 2.67-2.78 (2 H, m), 3.25-3.31 (2 H, m), 3.36-3.41 (2 H, m), 7.01-7.05 (2 H, m), 7.13-7.27 (3 H, m), 7.94-8.12 (4 H, m), 8.47-8.65 (3 H, m), 8.76 (1 H, dd,  $J=3, 6.6$  Hz), 9.72-9.70 (1 H, br. s)

MS ( $m/z$ ): 398 (MH $^+$ )

#### 【0243】

#### 実施例 5

N-[(4-メチル-5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1, 3-プロピレンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号 3-715)

(工程 A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(4-ブロモ-5-イソキノリル)スルホニル]-1, 3-プロピレンジアミン (中間体 7) の合

成

実施例 1 工程 A の方法に準じて、N-(3-アミノプロピル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (383 mg) とトリエチルアミン (335  $\mu$ l) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、(4-ブロモ-5-イソキノリル)スルホニルクロリド (483 mg、特許公報第 2763791 の方法に従い、参考例 1 で取得した 4-ブロモ-5-アミノイソキノリンより調製) のジクロロメタン (3 ml) 溶液を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で 2 回、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム (和光純薬社製) で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣 (711 mg) を得た。次に、実施例 1 工程 B の方法に準じて、上記残渣とトリ (n-ブチル) ホスフィン (747  $\mu$ l)、3-フェニル-1-プロパノール (405  $\mu$ l) および 1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (517 mg) より標記化合物 (540 mg) を得た。但し、反応は 24 時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) を用いて行った。

#### 【0244】

(工程 B) N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N'-[(4-メチル-5-イソキノリル)スルホニル]-N'-(3-フェニルプロピル)-1, 3-プロピレンジアミン (中間体 8) の合成

窒素ガス雰囲気下、中間体 7 (540 mg) とジクロロ (1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン) ニッケル (II) (5.2 mg、東京化成社製) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に、ヨウ化メチルマグネシウムジエチルエーテル溶液 (0.84 M) (1.3 ml、関東化学社製) を滴下し、50℃で 15 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、水 (2.5 ml)、次いで 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) をゆっくり加えた。不溶物を濾別した後、目的物を酢酸エチル (各 30 ml) で 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (30 ml) で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、標記化合物 (143 mg) を得た。

#### 【0245】



(工程C) N-[(4-メチル-5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1, 3-プロピレンジアミン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体8 (87 mg) および10%塩酸/メタノール溶液 (5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 ml) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (70 mg) を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.97-2.08 (4H, m), 2.58-2.63 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.03 (3H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 3.44-3.57 (4H, m), 7.16-7.30 (5H, m), 7.90-8.19 (5H, m), 8.58-8.68 (2H, m), 9.58-9.65 (1H, br. s)

MS ( $m/z$ ): 398 (MH $^+$ )

#### 【0246】

##### 実施例6

N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-1, 3-プロピレンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号3-46)

(工程A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N'-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-1, 3-プロピレンジアミン (中間体9) の合成

実施例1工程Bの方法に準じて、中間体1 (365 mg) とトリ (n-ブチル) ホスフィン (747  $\mu\text{l}$ )、2-(フェニルスルホニル) エタノール (359  $\mu\text{l}$ )、アルドリッチ社製) および1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (517 mg) より標記化合物 (346 mg) を得た。但し、反応は24時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) を用いて行った。

#### 【0247】

(工程B) N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-1, 3-プロピレンジアミン塩酸塩の合成

実施例 1 工程 C の方法に準じて、中間体 9 (266 mg) および 10% 塩酸/メタノール溶液 (5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2 時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 ml) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (203 mg) を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.72–1.83 (2H, m), 2.70–2.81 (2H, m), 3.33–3.69 (6H, m), 7.66–8.00 (9H, m), 8.23–8.32 (2H, m), 8.55–8.75 (2H, m), 9.71 (1H, s)

MS ( $m/z$ ) : 434 (MH<sup>+</sup>)

【0248】

#### 実施例 7

N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エチレンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号 3-12)

(工程 A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(5-イソキノリル)スルホニル]エチレンジアミン (中間体 10) の合成

実施例 1 工程 A の方法に準じて、(5-イソキノリル)スルホニルクロリド (455 mg)、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (353 mg、東京化成社製) およびトリエチルアミン (335  $\mu$ l) より標記化合物 (246 mg) を得た。

(工程 B) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N'-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エチレンジアミン (中間体 11) の合成

実施例 1 工程 B の方法に準じて、中間体 10 (352 mg) とトリ(n-ブチル)ホスフィン (747  $\mu$ l)、2-(フェニルスルホニル)エタノール (359  $\mu$ l) および 1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド) (517 mg) より標記化合物 (337 mg) を得た。但し、反応は 24 時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3

: 1) を用いて行った。

#### 【0249】

(工程C) N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エチレンジアミン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体11(260mg)および10%塩酸/メタノール溶液(5ml)を用いて脱保護を行った(50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール(1ml)およびジエチルエーテル(3ml)を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物(197mg)を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.85-2.96 (2H, m), 3.51-3.61 (4H, m), 3.72-3.78 (2H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 7.87-7.90 (2H, m), 7.95-8.01 (1H, m), 8.17 (3H, br. s), 8.40-8.43 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m), 8.68 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.79 (1H, s)

MS ( $m/z$ ): 420 (MH $^+$ )

#### 【0250】

##### 実施例8

N-[(1-アミノ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩(例示化合物番号3-647)

(工程A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(1-クロロ-5-イソキノリル)スルホニル]-1,3-プロピレンジアミン(中間体12)の合成

実施例1工程Aの方法に準じて、N-(3-アミノプロピル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(383mg)とトリエチルアミン(335 $\mu$ l)のジクロロメタン(3ml)溶液に、氷冷攪拌下、(1-クロロ-5-イソキノリル)スルホニルクロリド(524mg、特開昭63-2980号公報の方法により

(1-クロロ-5-イソキノリル) スルホニルクロリド塩酸塩より調製) のジクロロメタン (3 ml) 溶液を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で2回、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム (和光純薬社製) で乾燥後、減圧下溶媒を留去した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製し、標記化合物 (640 mg) を得た。

#### 【0251】

(工程B) N-[(1-アミノ-5-イソキノリル) スルホニル]-N'-(tert-ブトキシカルボニル)-1, 3-プロピレンジアミン (中間体13) の合成

中間体12 (400 mg) の1, 4-ジオキサン (2 ml、和光純薬社製) 溶液に28%アンモニア水 (2 ml、和光純薬社製) を加え、封管中130℃で24時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水を加えジクロロメタンで3回 (各30 ml) 抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色固体をメタノールで再結晶することにより標記化合物 (228 mg) を白色粉末性固体として得た。

(工程C) N-[(1-アミノ-5-イソキノリル) スルホニル]-N'-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-フェニルプロピル)-1, 3-プロピレンジアミン (中間体14) の合成

実施例1工程Bの方法に準じて、中間体13 (190 mg) とトリ (n-ブチル) ホスフィン (374  $\mu$ l)、3-フェニル-1-プロパノール (203  $\mu$ l) および1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (259 mg) より標記化合物 (150 mg) を得た。但し、反応は24時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 30: 1) を用いて行った。

#### 【0252】

(工程D) N-[(1-アミノ-5-イソキノリル) スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1, 3-プロピレンジアミン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体14 (125 mg) および10%塩酸／

メタノール溶液 (2.5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (0.5 ml) およびジエチルエーテル (1.5 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (90 mg) を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.67–1.86 (4H, m), 2.39–2.49 (2H, m), 2.65–2.74 (2H, m), 3.15–3.70 (4H, m), 7.04–7.28 (5H, m), 7.61 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.80–7.91 (2H, m), 8.05 (3H, br. s), 8.38 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.95 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.52 (1.5H, br. s), 13.90 (0.5H, br. s)

MS ( $m/z$ ) : 399 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0253】

#### 実施例 9

N-[(1-アミノ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エチレンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号 3-624)

(工程A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(1-クロロ-5-イソキノリル)スルホニル]エチレンジアミン (中間体 15) の合成

実施例 1 工程 A の方法に準じて、(1-クロロ-5-イソキノリル)スルホニルクロリド (524 mg)、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (353 mg) およびトリエチルアミン (335  $\mu\text{l}$ ) から標記化合物 (617 mg) を得た。

(工程B) N-[(1-アミノ-5-イソキノリル)スルホニル]-N'-tert-ブトキシカルボニルエチレンジアミン (中間体 16) の合成

実施例 8 工程 B の方法に準じて、中間体 15 (386 mg) から標記化合物 (20 mg) を白色粉末性固体として得た。

(工程C) N-[(1-アミノ-5-イソキノリル)スルホニル]-N'-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エ

チレンジアミン (中間体 17) の合成

実施例 1 工程 B の方法に準じて、中間体 16 (183 mg) とトリ (n-ブチル) ホスフィン (374  $\mu$ l)、2-(フェニルスルホニル) エタノール (180  $\mu$ l) および 1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (259 mg) より標記化合物 (134 mg) を得た。但し、反応は 24 時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) を用いて行った。

#### 【0254】

(工程 D) N-[(1-アミノ-5-イソキノリル) スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル) エチル] エチレンジアミン塩酸塩の合成

実施例 1 工程 C の方法に準じて、中間体 17 (134 mg) および 10% 塩酸/メタノール溶液 (2.5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2 時間)。反応混合物を室温まで冷却後、ジエチルエーテル (2.5 ml) を加え析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (100 mg) を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.90-3.00 (2H, m), 3.49-3.59 (4H, m), 3.72-3.78 (2H, m), 7.56 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.66-7.72 (2H, m), 7.78-7.92 (5H, m), 8.15 (3H, br. s), 8.33 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.98 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.55 (1.5H, br. s), 13.90 (0.5H, br. s)

MS (m/z) : 435 (MH $^+$ )

#### 【0255】

実施例 10

3-[(1-アミノ-5-イソキノリル) オキシ] プロピルアミン塩酸塩 (例示化合物番号 1-9)

(工程 A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[(1-クロロ-5-イソキノリル) オキシ] プロピルアミン (中間体 18) の合成

1-クロロ-5-ヒドロキシイソキノリン (539 mg、文献 (Georgia

n, V. ら、J. Org. Chem., 27, 4571 (1962)) に記載の方法により合成)、(3-ヒドロキシプロピル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.58 g、東京化成社製) および 1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (1.55 g) のテトラヒドロフラン (8 ml) 懸濁液に、氷冷下トリ (n-ブチル) ホスフィン (2.24 ml) を加え、室温で 24 時間攪拌した。析出した固体を濾別し減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、標記化合物 (860 mg) を白色粉末性固体として得た。

#### 【0256】

(工程B) N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[1-(4-メトキシベンジル)アミノ-5-イソキノリル]オキシ]プロピルアミン (中間体19) の合成

文献 (Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 65, 1158, (2000)) に記載の方法に準じて、中間体18より合成した。即ち、窒素ガス雰囲気下、中間体18 (674 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (92 mg、アルドリッチ社製)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (119 mg、ストレム社製)、4-メトキシベンジルアミン (329 mg、東京化成社製)、ナトリウム tert-ブトキシド (269 mg、東京化成社製) のトルエン (5 ml) 懸濁液を 80℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (5 ml) を加え不溶物をセライトで濾過した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、標記化合物 (525 mg) を得た。

(工程C) N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[(1-アミノ-5-イソキノリル)オキシ]プロピルアミン (中間体20) の合成

中間体19 (438 mg) を 95% トリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解し、50℃ で 20 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣をメタノール (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (558  $\mu$ l)、二炭酸ジtert-ブチル (437 mg、和光純薬社製) を加え、室温で 2 時間

攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）で精製することにより、標記化合物（222mg）を得た。

#### 【0257】

（工程D）3-[(1-アミノ-5-イソキノリル)オキシ]プロピルアミン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体20（159mg）および10%塩酸／メタノール溶液（2.5ml）を用いて脱保護を行った（50℃、2時間）。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール（0.5ml）およびジエチルエーテル（1.5ml）を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物（116mg）を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.91–2.22 (2H, m), 3.00–3.06 (2H, m), 4.29 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=2.4, 7.2\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.68–7.74 (2H, m), 8.10–8.30 (4H, m), 9.22 (1.4H, br. s), 13.70 (0.6H, br. s)  
MS ( $m/z$ ) : 218 (MH $^+$ )

#### 【0258】

実施例11

3-[(1-アミノ-5-イソキノリル)オキシ]メチルピペリジン塩酸塩（例示化合物番号1-11）

（工程A）1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[(1-クロロ-5-イソキノリル)オキシ]メチルピペリジン（中間体21）の合成

実施例10工程Aの方法に準じて、1-クロロ-5-ヒドロキシイソキノリン（539mg）、（3-ヒドロキシメチルピペリジン）カルバミン酸 tert-ブチルエステル（1.94g、Murphy, Larry）、トリ（*n*-ブチル）ホスフィン（2.24ml）および1, 1'-アゾビス（N, N-ジメチルホルムアミド）（1.55g）より標記化合物（960mg）を得た。



(工程B) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[1-(4-メトキシベンジル)アミノ-5-イソキノリル]オキシ]メチルピペリジン(中間体22)の合成

実施例10工程Bの方法に準じて、中間体21(754mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(92mg)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(119mg)、4-メトキシベンジルアミン(329mg)およびナトリウム tert-ブトキシド(269mg)から標記化合物(573mg)を得た。

#### 【0259】

(工程C) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[(1-アミノ-5-イソキノリル)オキシ]メチルピペリジン(中間体23)の合成

実施例10工程Cの方法に準じて、中間体22(478mg)、95%トリフルオロ酢酸(5ml)、トリエチルアミン(558 $\mu$ l)および二炭酸ジtert-ブチル(437mg)から標記化合物(250mg)を得た。

(工程D) 3-[(1-アミノ-5-イソキノリル)オキシ]メチルピペリジン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体23(179mg)および10%塩酸/メタノール溶液(2.5ml)を用いて脱保護を行った(50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール(0.5ml)およびジエチルエーテル(1.5ml)を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物(132mg)を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.42-1.55 (1H, m), 1.73-1.93 (3H, m), 2.30-2.43 (1H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.21-3.44 (4H, m), 4.07-4.20 (2H, m), 7.38 (1H, dd,  $J=1.8, 6.9\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.68-7.74 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.10-9.50 (3.4H, m), 13.68 (0.6H, br. s)

MS ( $m/z$ ) : 258 ( $MH^+$ )

【0260】

#### 実施例 12

N-[(1-ヒドロキシ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エチレンジアミン塩酸塩(例示化合物番号3-318)

(工程A) N-[(1-クロロ-5-イソキノリル)スルホニル]-N'-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エチレンジアミン(中間体24)の合成

実施例1工程Bの方法に準じて、中間体15(386mg)、トリ(n-ブチル)ホスフィン(747 $\mu$ l)、2-(フェニルスルホニル)エタノール(359 $\mu$ l)および1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)(517mg)より標記化合物(416mg)を得た。但し、反応は24時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を用いて行った。

【0261】

(工程B) N-[(1-ヒドロキシ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]エチレンジアミン塩酸塩の合成

中間体24(277mg)に濃塩酸(5ml)を加え、90℃で48時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した沈殿を濾取し、エタノールで洗浄することにより標記化合物(200mg)を白色粉末性固体として得た。

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.90-2.94 (2H, m), 3.42-3.47 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.66-3.72 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J=6.9$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 7.88 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.94 (3H, br. s), 8.07 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11.73 (1H, d,  $J=5.4$  Hz)

MS ( $m/z$ ) : 436 ( $MH^+$ )

【0262】

実施例 13

N-[(1-ヒドロキシ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号 3-352)

(工程A) N-[(1-クロロ-5-イソキノリル)スルホニル]-N'-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]プロピレンジアミン (中間体 25) の合成

実施例 1 工程 B の方法に準じて、中間体 12 (400 mg)、トリ (n-ブチル)ホスフィン (747  $\mu$ l)、2-(フェニルスルホニル)エタノール (359  $\mu$ l) および 1,1'-アゾビス (N,N-ジメチルホルムアミド) (517 mg) より標記化合物 (426 mg) を得た。但し、反応は 24 時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) を用いて行った。

【0263】

(工程B) N-[(1-ヒドロキシ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-[2-(フェニルスルホニル)エチル]プロピレンジアミン塩酸塩の合成

中間体 25 (284 mg) に濃塩酸 (5 ml) を加え、90℃で 48 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にエタノール (4 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、エタノールで洗浄することにより標記化合物 (206 mg) を白色粉末性固体として得た。

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.69-1.79 (2H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 3.30-3.48 (4H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J=6.0, 7.5$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.65-7.72 (1H, m), 7.78-7.90 (6H, m), 8.01 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 11.71 (1H, d,  $J=5.7$  Hz)

MS ( $m/z$ ) : 450 ( $MH^+$ )

【0264】

実施例 14

N-[(1-ヒドロキシ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号 3-341)

(工程A) N-[(1-クロロ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1,3-プロピレンジアミン (中間体 26) の合成

実施例 1 工程 B の方法に準じて、中間体 12 (400 mg)、トリ (*n*-ブチル)ホスフィン (747  $\mu$ l)、3-フェニル-1-プロパノール (405  $\mu$ l) および 1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (517 mg) より標記化合物 (414 mg) を得た。但し、反応は 24 時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) を用いて行った。

(工程B) N-[(1-ヒドロキシ-5-イソキノリル)スルホニル]-N-(3-フェニルプロピル)-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩の合成

実施例 13 工程 B に準じて、中間体 26 (259 mg) より標記化合物 (185 mg) を白色粉末性固体として得た。

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.66-1.88 (4H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.71-2.77 (2H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 7.03-7.27 (6H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.61 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.94 (3H, bs), 8.16 (1H, dd,  $J=0.9, 7.8$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11.69 (1H, br.s)

MS ( $m/z$ ) : 400 ( $MH^+$ )

【0265】

実施例 15

N-(5-イソキノリル)エチレンジアミン塩酸塩

(工程A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-(5-イソキノリル)エチレンジアミン(中間体27)の合成

窒素ガス雰囲気下、5-ブロモイソキノリン(416mg、スペックス社製)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(92mg)、2-(tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(119mg)、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル(385mg)およびナトリウム tert-ブトキシド(269mg)のトルエン(5ml)懸濁液を80℃で2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(5ml)を加え不溶物をセライトで濾過した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(402mg)を得た。

#### 【0266】

(工程B) N-(5-イソキノリル)エチレンジアミン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体27(287mg)および10%塩酸/メタノール溶液(5ml)を用いて脱保護を行った(50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール(1ml)およびジエチルエーテル(3ml)を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物(252mg)を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.12-3.21 (2H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, br. s), 7.68 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=7.8, 8.1\text{ Hz}$ ), 8.30 (3H, br. s), 8.62 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.69 (1H, s)

MS ( $m/z$ ): 188 (MH $^+$ )

#### 【0267】

実施例16

N-(5-イソキノリル)-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩(例示化合物番

号 2-1)

(工程 A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-(5-イソキノリル)-1,3-プロピレンジアミン (中間体 28) の合成

実施例 15 工程 A の方法に準じて、5-ブロモイソキノリン (416 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (92 mg)、2-(tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (119 mg)、N-(3-アミノプロピル) カルバミン酸 tert-ブチルエステル (418 mg) およびナトリウム tert-ブトキシド (269 mg) より標記化合物 (422 mg) を得た。

(工程 B) N-(5-イソキノリル)-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩の合成

実施例 1 工程 C の方法に準じて、中間体 28 (301 mg) および 10% 塩酸/メタノール溶液 (5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2 時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 ml) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (264 mg) を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.96-2.05 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 7.12 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, br. s), 7.64 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=7.8, 8.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (3H, br. s), 8.59 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 9.69 (1H, s)

MS (m/z): 202 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0268】

実施例 17

N-(5-イソキノリル)-N'-メチル-1,3-プロピレンジアミン塩酸塩

(工程 A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-N'-(5-イソキノリル)-1,3-プロピレンジアミン (中間体 29) の合成

窒素ガス雰囲気下、5-ブロモイソキノリン (252 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (59 mg)、2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (74 mg)、(3-アミノプロピル) メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (274 mg)、およびナトリウム tert-ブトキシド (163 mg) のトルエン懸濁液を 70℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、標記化合物 (325 mg) を得た。

#### 【0269】

(工程 B) N- (5-イソキノリル) -N'-メチル-1, 3-プロピレンジアミン塩酸塩の合成

実施例工程の方法に準じて、中間体 29 (325 mg) および 10% 塩酸/メタノール溶液 (5 ml) を用いて脱保護を行なった (室温、31 時間)。減圧下にて溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 ml) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (273 mg) を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.00-2.05 (2 H, m), 2.47-2.51 (3 H, m), 2.95-2.99 (2 H, m), 3.35-3.40 (2 H, m), 7.10 (1 H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1 H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.75 (1 H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.56 (1 H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.84 (1 H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.20 (1.5 H, br. s), 9.69 (1 H, s)

MS ( $m/z$ ): 216 ( $\text{MH}^+$ )

#### 【0270】

実施例 18

N- (5-イソキノリル) -1, 4-ブチレンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号 2-2)

(工程 A) N- (tert-ブトキシカルボニル) -N'- (5-イソキノリル) -1, 4-ブチレンジアミン (中間体 30) の合成

実施例 15 工程 A の方法に準じて、5-ブロモイソキノリン (416 mg)、ト

リス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (92 mg)、2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (119 mg)、N- (4-アミノブチル) カルバミン酸 tert-ブチルエステル (452 mg、東京化成社製) およびナトリウム tert-ブトキシド (269 mg) から標記化合物 (442 mg) を得た。

(工程B) N- (5-イソキノリル) -1, 4-ブチレンジアミン塩酸塩の合成  
実施例1工程Cの方法に準じて、中間体30 (316 mg) および10%塩酸/メタノール溶液 (5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 ml) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (276 mg) を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.72-1.80 (4 H, m), 2.80-2.90 (2 H, m), 3.27-3.35 (2 H, m), 7.11 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.65 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.78 (1 H, t,  $J=7.8$  Hz), 8.20 (3 H, br. s), 8.59 (1 H, d,  $J=6.9$  Hz), 8.91 (1 H, d,  $J=6.9$  Hz), 9.73 (1 H, s)

MS ( $m/z$ ) : 216 (MH $^+$ )

【0271】

#### 実施例19

N- (5-イソキノリル) -ペンタメチレンジアミン塩酸塩

(工程A) N- (tert-ブトキシカルボニル) -N' - (5-イソキノリル) ペンタメチレンジアミン (中間体31) の合成

窒素ガス雰囲気下、5-ブロモイソキノリン (245 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (56 mg)、2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (69 mg)、N- (5-アミノペンチル) カルバミン酸 tert-ブチルエステル (282 mg、東京化成社製)、およびナトリウム tert-ブトキシド (160 mg) のトルエン懸濁液を70℃で4.5時間



加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標記化合物（327mg）を得た。

（工程B）N-（5-イソキノリル）ペンタメチレンジアミン塩酸塩の合成  
実施例工程の方法に準じて、中間体31（327mg）および10%塩酸／メタノール溶液（5ml）を用いて脱保護を行なった（室温、31時間）。減圧下にて溶媒を留去し、残渣にメタノール（1ml）およびジエチルエーテル（3ml）を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物（262mg）を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.41–1.51 (2H, m), 1.59–1.75 (4H, m), 2.72–2.79 (2H, m), 7.07 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.18 (3H, br. s), 8.55 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.70 (1H, s)

MS ( $m/z$ ) : 230 (MH $^+$ )

### 【0272】

#### 実施例20

4-（5-イソキノリル）アミノピペリジン塩酸塩（例示化合物番号2-4）

（工程A）4-（5-イソキノリル）アミノ-1-（*tert*-ブトキシカルボニル）ピペリジン（中間体32）の合成

実施例15工程Aの方法に準じて、5-ブロモイソキノリン（416mg）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（92mg）、2-（*tert*-ブチルホスフィノ）ビフェニル（119mg）、4-アミノ-1-（*tert*-ブトキシカルボニル）ピペリジン（481mg）およびナトリウム *tert*-ブトキシド（269mg）より標記化合物（327mg）を得た。

（工程B）4-（5-イソキノリル）アミノピペリジン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体32（327mg）および10%塩酸／メタノール溶液（5ml）を用いて脱保護を行った（50℃、2時間）。反応混

合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール（1 ml）およびジエチルエーテル（3 ml）を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物（286 mg）を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.83–1.96 (2H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.99–3.11 (2H, m), 3.30–3.41 (2H, m), 3.82–3.91 (1H, m), 7.28 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 9.32 (2H, br. s), 9.74 (1H, s)

MS ( $m/z$ ) : 228 (MH $^+$ )

### 【0273】

#### 実施例 21

4-（5-イソキノリル）アミノメチルピペリジン塩酸塩（例示化合物番号 2-8）

（工程A）1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（5-イソキノリル）アミノメチルピペリジン（中間体33）の合成

実施例15工程Aの方法に準じて、5-ブロモイソキノリン（416 mg）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（92 mg）、2-（tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル（119 mg）、4-アミノメチル-1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン（514 mg、アスタテック社製）およびナトリウム tert-ブトキシド（269 mg）より標記化合物（260 mg）を得た。

（工程B）4-（5-イソキノリル）アミノメチルピペリジン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体33（171 mg）および10%塩酸／メタノール溶液（2.5 ml）を用いて脱保護を行った（50℃、2時間）。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール（0.5 ml）およびジエチルエーテル（1.5 ml）を加えた。析出した沈殿を濾取し、

ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (149 mg) を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.40–1.53 (2H, m), 1.92–2.11 (3H, m), 2.76–2.88 (2H, m), 3.19–3.30 (4H, m), 7.12 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, br. s), 7.62 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=7.8, 8.1\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.83–9.16 (3H, br. s), 9.68 (1H, s)

MS ( $m/z$ ) : 242 ( $\text{MH}^+$ )

【0274】

## 実施例 22

3-(5-イソキノリル) アミノメチルピペリジン塩酸塩 (例示化合物番号 2-3)

(工程A) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(5-イソキノリル) アミノメチルピペリジン (中間体 34) の合成

実施例 15 工程Aの方法に準じて、5-ブロモイソキノリン (416 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (92 mg)、2-(tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (119 mg)、4-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン (514 mg、アスタテック社製) およびナトリウム tert-ブトキシド (269 mg) より標記化合物 (249 mg) を得た。

(工程B) 3-(5-イソキノリル) アミノメチルピペリジン塩酸塩の合成

実施例 1 工程Cの方法に準じて、中間体 34 (171 mg) および 10% 塩酸/メタノール溶液 (2.5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (0.5 ml) およびジエチルエーテル (1.5 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (139 mg) を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.23–1.36 (1H, m), 1.63–1.96 (3H, m), 2.21–3.30 (1H, m), 2.64–2.83 (2H, m), 3.15–3.36 (4H, m), 7.12 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, br. s), 7.64 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 8.98 (1H, br. s), 9.32 (1H, br. s), 9.69 (1H, s)

MS ( $m/z$ ) : 242 (MH $^+$ )

### 【0275】

#### 実施例 23

シス-N-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号 2-5)

(工程A) トランス-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール (中間体 35) の合成

トランス-4-アミノシクロヘキサノール (50 g、東京化成社製) と 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) の 2-プロパノール (200 ml) 溶液に、氷冷撹拌下二炭酸ジ-tert-ブチル (94.8 g、和光純薬社製) を加えて、および室温下 4.5 時間撹拌した。反応混合物を再度氷冷し 1 時間撹拌した後析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、40℃で減圧乾燥することで標記化合物 (90.3 g) を得た。

(工程B) トランス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(4-メタンスルホニルオキシシクロヘキシル)アミン (中間体 36) の合成

中間体 35 (90.3 g) のピリジン (415 ml) 溶液に、氷冷撹拌下メタンスルホニルクロリド (42.4 ml) を 15 分かけて滴下し、氷冷下 30 分、および室温下 20 分間撹拌した。反応混合物にメタノール 54.2 ml 加え反応を停止させた後室温で 2.5 時間撹拌し、さらに水 540 ml を加え、室温で 1 時間、氷冷下 1 時間撹拌した。析出した沈殿を濾取し、水で洗浄した後 40℃で減圧乾燥することで標記化合物 (105 g) を得た。

### 【0276】

(工程C) シス-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアジド(中間体37)の合成

中間体36(196g)とトリメチルシリルアジド(283ml、東京化成社製)のジメチルホルムアミド(667ml)溶液に、攪拌下フッ化セシウム(305g、和光純薬社製)を加え、70℃で4日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を2回に分けて計2.75l加えた。この反応混合物を氷冷下2時間攪拌し、析出した沈殿を濾取した後、沈殿を水で洗浄し、標記化合物の粗精製物(142g)を得た。

(工程D) シス-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミン(中間体38)の合成

中間体37の粗精製物(142g)を1気圧の水素下、10%Pd/C(7.1g)と酢酸エチル溶液(1.42l)を用いて、室温下9時間水素化還元した。パラジウム触媒を濾別し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=100:20:10)で精製し、標記化合物(45.8g)を得た。

#### 【0277】

(工程E) シス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン(中間体39)の合成

窒素ガス雰囲気下、5-ブロモイソキノリン(253mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(58mg)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(74mg)、中間体38(311mg)、およびナトリウム tert-ブトキシド(165mg)のトルエン懸濁液を70℃で3時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(320mg)を得た。

(工程F) シス-N-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体39(214mg)および10%塩酸/メタノール溶液(5ml)を用いて脱保護を行なった(室温、31時間)。減圧

下にて溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 ml) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (215 mg) を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.60–2.05 (8H, m), 2.49 (2H, s), 3.05–3.23 (1H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 7.15 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.18 (2H, br. s), 8.60 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 9.71 (1H, s)

MS ( $m/z$ ) : 242 ( $\text{MH}^+$ )

【0278】

#### 実施例 24

トランス-N-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号 2-6)

(工程A) トランス-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミン (中間体40) の合成

トランス-1,4-シクロヘキサンジアミン (25 g、東京化成社製) の水 (437 ml)、tert-ブチルアルコール (512 ml) 混合溶媒に、2.5N-水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、氷冷下にて二炭酸ジ-tert-ブチル (23.9 g) を滴下し、室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、標記化合物 (12.9 g) を得た。

(工程B) トランス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン (中間体41) の合成

窒素ガス雰囲気下、5-ブロモイソキノリン (100 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (23 mg)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (29 mg)、中間体40 (122 mg)、およびナトリウム tert-ブトキシド (66 mg) のトルエン懸濁液を70℃で3.5

時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標記化合物（69 mg）を得た。

#### 【0279】

（工程C）トランス-N-（5-イソキノリル）-1,4-シクロヘキサンジアミン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体41（69 mg）および10%塩酸／メタノール溶液（4 ml）を用いて脱保護を行なった（50℃、1時間）。減圧下にて溶媒を留去し、残渣にメタノール（0.5 ml）およびジエチルエーテル（2 ml）を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物（58.7 mg）を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$ （ppm）：1.35-1.62（4H, m），1.95-2.20（4H, m），2.49（1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ），2.90-3.10（1H, m），3.40-3.52（1H, m），7.21（1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ），7.63（1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ），7.75（1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ），8.31（2H, br. s），8.56（1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ），8.84（1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ），9.70（1H, s）

MS（ $m/z$ ）：242（ $\text{MH}^+$ ）

#### 【0280】

実施例25

N-（5-イソキノリル）-1,3-シクロヘキサンジアミン塩酸塩（例示化合物番号2-7）

（工程A）N-（tert-ブトキシカルボニル）-1,3-シクロヘキサンジアミン（中間体42）の合成

実施例24工程Aの方法に準じて、1,3-シクロヘキサンジアミン（11.4 g、東京化成社製）および二炭酸ジ（tert-ブチル）（10.9 g）から標記化合物（3.8 g）を得た。

（工程B）N-（tert-ブトキシカルボニル）-N'-（5-イソキノリル

) - 1, 3-シクロヘキサンジアミン (中間体 43) の合成

実施例 15 工程 A の方法に準じて、5-ブロモイソキノリン (416 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (92 mg)、2- (tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (119 mg)、中間体 42 (514 mg、実施例 24 工程 A に準じて合成) およびナトリウム tert-ブトキシド (269 mg) より標記化合物 (273 mg) を得た。

#### 【0281】

(工程 C) N- (5-イソキノリル) - 1, 3-シクロヘキサンジアミン塩酸塩の合成

実施例 1 工程 C の方法に準じて、中間体 43 (171 mg) および 10% 塩酸/メタノール溶液 (2.5 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2 時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (0.5 ml) およびジエチルエーテル (1.5 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (149 mg) を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.24-2.40 (8H, m), 3.15-4.15 (2H, m), 7.25 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.22 (1H, br. s), 8.58 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, m), 9.72 (1H, s)

MS ( $m/z$ ) : 242 ( $\text{MH}^+$ )

#### 【0282】

実施例 26

N- (5-イソキノリル) - 1, 3-キシリレンジアミン塩酸塩 (例示化合物番号 2-11)

(工程 A) N- (tert-ブトキシカルボニル) - N' - (5-イソキノリル) - 1, 3-キシリレンジアミン (中間体 44) の合成

窒素ガス雰囲気下、実施例 15 工程 A の方法に準じて、5-ブロモイソキノリン (416 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (92



mg)、2-(*tert*-ブチルホスフィノ)ビフェニル(119mg)、*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1,3-キシリレンジアミン(567mg、アスタテック社製)およびナトリウム *tert*-ブトキシド(269mg)より標記化合物(508mg)を得た。

#### 【0283】

(工程B) *N*-(5-イソキノリル)-1,3-キシリレンジアミン塩酸塩の合成

実施例1工程Cの方法に準じて、中間体44(364mg)および10%塩酸/メタノール溶液(5ml)を用いて脱保護を行った(50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール(1ml)およびジエチルエーテル(3ml)を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物(316mg)を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96-4.01 (2H, m), 4.57 (2H, s), 6.91 (1H, dd,  $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.34-7.44 (3H, m), 7.57-7.69 (3H, m), 7.95 (1H, br. s), 8.51 (3H, br. s), 8.63 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 9.69 (1H, s)  
MS ( $m/z$ ): 264 (MH $^+$ )

#### 【0284】

実施例27

4-[(5-イソキノリル)オキシ]ピペリジン塩酸塩(例示化合物番号1-2)

(工程A) 1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-イソキノリル)オキシ]ピペリジン(中間体45)の合成

実施例10工程Aの方法に準じて、5-ヒドロキシイソキノリン(145mg、アルドリッチ社製)、トリ(*n*-ブチル)ホスフィン(747 $\mu$ l)、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン(604mg、アルドリッチ社製)および1,1'-アゾビス(*N,N*-ジメチルホルムアミド) (

517mg)より標記化合物(213mg)を得た。但し、反応は48時間行い、化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を用いて行った。

#### 【0285】

(工程B) 4-[ (5-イソキノリル) オキシ] ピペリジン塩酸塩の合成  
実施例1工程Cの方法に準じて、中間体45(164mg)および10%塩酸/メタノール溶液(5ml)を用いて脱保護を行った(50℃、2時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール(1ml)およびジエチルエーテル(3ml)を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物(128mg)を白色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.00-2.13 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.25-3.39 (2H, m), 5.03-5.11 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.44 (2H, br. s), 9.86 (1H, s)

MS ( $m/z$ ) : 229 (MH $^+$ )

#### 【0286】

##### 実施例28

4-[N-(5-イソキノリル)-N-メチル] アミノピペリジン塩酸塩 (例示化合物番号2-114)

(工程A) 4-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン (中間体46) の合成

酸化白金(69mg、和光純薬社製)の存在下、メチルアミン塩酸塩(1.01g、和光純薬製)および1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピペリジン(1.99g、アルドリッチ社製)のメタノール(13ml)溶液を常圧の水素ガス雰囲気下、室温で3時間攪拌した。水素ガスを窒素ガスで置換し、

白金触媒を濾別した後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で反応液の pH を 10 から 11 に調整した。これに水 (10 ml) を加え、生成物を酢酸エチル (各 15 ml) で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) で精製することにより、標記化合物 (2.01 g) を得た。

#### 【0287】

(工程 B) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(5-イソキノリル)-N-メチル] アミノピペリジン (中間体 47) の合成

実施例 15 工程 A の方法に準じて、5-ブロモイソキノリン (416 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (92 mg)、2-(tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル (119 mg)、中間体 46 (515 mg) およびナトリウム tert-ブトキシド (269 mg) より標記化合物 (88 mg) を得た。

(工程 C) 4-[N-(5-イソキノリル)-N-メチル] アミノピペリジン塩酸塩

実施例 1 工程 C の方法に準じて、中間体 47 (68 mg) および 10% 塩酸/メタノール溶液 (2 ml) を用いて脱保護を行った (50℃、2 時間)。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (0.5 ml) およびジエチルエーテル (1.5 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (56 mg) を淡黄色粉末性固体として得た。

MS (m/z) : 242 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0288】

実施例 29

3-N-(5-イソキノリル)-アミノピペリジン塩酸塩 (例示化合物番号 2-10)

(工程 A) 1-N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-N'-(5-イソキノリル) アミノピペリジン (中間体 48) の合成

窒素ガス雰囲気下、実施例 15 工程 A の方法に準じて、5-ブロモイソキノリン

(300 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (69 mg)、2-(*tert*-ブチルホスフィノ) ビフェニル (86 mg)、(+/-)-3-アミノ-1-N-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン (341 mg、アスタテック社製) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (197 mg) より標記化合物 (437 mg) を得た。

#### 【0289】

(工程B) 3-N-(5-イソキノリル)-アミノピペリジン塩酸塩の合成  
実施例1工程Cの方法に準じて、中間体48 (195 mg) および10%塩酸/メタノール溶液 (4 ml) を用いて脱保護を行った (室温、3時間)。減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール (1 ml) およびジエチルエーテル (3 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物 (131 mg) を淡黄色粉末性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68-1.93 (1H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 3.16-3.26 (2H, m), 3.65 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.87-3.91 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, br. s), 7.69 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.62 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 9.44 (1H, br. s), 9.71 (1H, s), 9.78 (1H, s)

MS ( $m/z$ ): 228 (MH $^+$ )

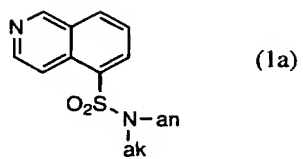
#### 【0290】

実施例30~102

参考例9~15で得られた中間体64~70 (アミン) を用いて、実施例1工程Bの方法に準じて適宜アルコール (a1-1) ~ (a1-11) と光延反応を行った。得られたクラウンをトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (1/1) 混合溶媒に作用させ、下記の表15及び16記載の実施例30~102の化合物を得た。各実施例化合物は、マススペクトルにおいて予想された通りのMH $^+$ のピークを示した。表15及び16記載の化合物は、下記の式(1a)で示される。上記

一般式 (1 a) において、各置換基は以下の表のとおりである。

【化 4 6】



【0 2 9 1】

【表 15】

実施例No.	反応試薬		実施例化合物		例示化合物番号
	アルコール	アミン	-ak	-an	
30	al-1	am-1	ak-1	an-1	3-1
31	al-2	am-1	ak-2	an-1	3-2
32	al-3	am-1	ak-3	an-1	3-3
33	al-4	am-1	ak-4	an-1	3-4
34	al-5	am-1	ak-5	an-1	3-5
35	al-6	am-1	ak-6	an-1	3-6
36	al-7	am-1	ak-7	an-1	3-7
37	al-8	am-1	ak-8	an-1	3-8
38	al-9	am-1	ak-9	an-1	3-9
39	al-10	am-1	ak-10	an-1	3-11
40	al-2	am-2	ak-2	an-2	3-36
41	al-4	am-2	ak-4	an-2	3-38
42	al-5	am-2	ak-5	an-2	3-39
43	al-6	am-2	ak-6	an-2	3-40
44	al-7	am-2	ak-7	an-2	3-41
45	al-8	am-2	ak-8	an-2	3-42
46	al-9	am-2	ak-9	an-2	3-43
47	al-10	am-2	ak-10	an-2	3-45
48	al-1	am-3	ak-1	an-3	3-69
49	al-2	am-3	ak-2	an-3	3-70
50	al-3	am-3	ak-3	an-3	3-71
51	al-4	am-3	ak-4	an-3	3-72
52	al-5	am-3	ak-5	an-3	3-73
53	al-6	am-3	ak-6	an-3	3-74
54	al-7	am-3	ak-7	an-3	3-75
55	al-8	am-3	ak-8	an-3	3-76
56	al-9	am-3	ak-9	an-3	3-77
57	al-10	am-3	ak-10	an-3	3-79
58	al-11	am-3	ak-11	an-3	3-80
59	al-1	am-4	ak-1	an-4	3-137
60	al-2	am-4	ak-2	an-4	3-138
61	al-3	am-4	ak-3	an-4	3-139
62	al-4	am-4	ak-4	an-4	3-140
63	al-5	am-4	ak-5	an-4	3-141
64	al-6	am-4	ak-6	an-4	3-142
65	al-7	am-4	ak-7	an-4	3-143
66	al-8	am-4	ak-8	an-4	3-144
67	al-9	am-4	ak-9	an-4	3-145
68	al-10	am-4	ak-10	an-4	3-147
69	al-11	am-4	ak-11	an-4	3-148
70	al-1	am-5	ak-1	an-5	3-171
71	al-2	am-5	ak-2	an-5	3-172
72	al-3	am-5	ak-3	an-5	3-173
73	al-4	am-5	ak-4	an-5	3-174
74	al-5	am-5	ak-5	an-5	3-175
75	al-6	am-5	ak-6	an-5	3-176
76	al-7	am-5	ak-7	an-5	3-177
77	al-8	am-5	ak-8	an-5	3-178
78	al-9	am-5	ak-9	an-5	3-179

【0292】

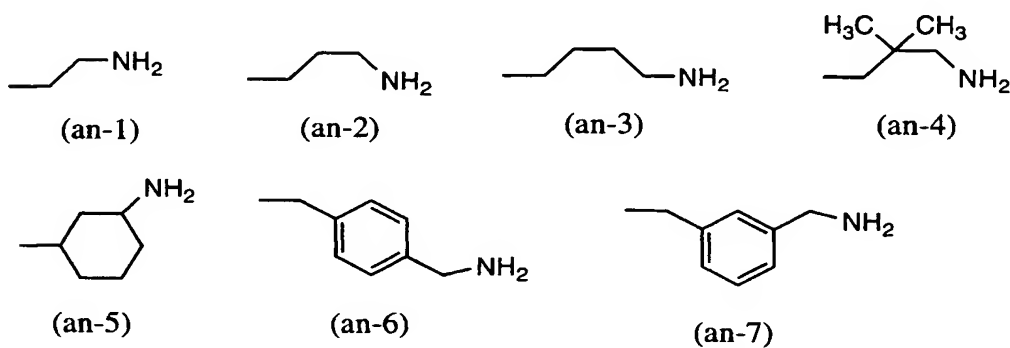
【表 16】

79	al-10	am-5	ak-10	an-5	3-181
80	al-11	am-5	ak-11	an-5	3-182
81	al-1	am-6	ak-1	an-6	3-239
82	al-2	am-6	ak-2	an-6	3-240
83	al-3	am-6	ak-3	an-6	3-241
84	al-4	am-6	ak-4	an-6	3-242
85	al-5	am-6	ak-5	an-6	3-243
86	al-6	am-6	ak-6	an-6	3-244
87	al-7	am-6	ak-7	an-6	3-245
88	al-8	am-6	ak-8	an-6	3-246
89	al-9	am-6	ak-9	an-6	3-247
90	al-10	am-6	ak-10	an-6	3-249
91	al-11	am-6	ak-11	an-6	3-250
92	al-1	am-7	ak-1	an-7	3-273
93	al-2	am-7	ak-2	an-7	3-274
94	al-3	am-7	ak-3	an-7	3-275
95	al-4	am-7	ak-4	an-7	3-276
96	al-5	am-7	ak-5	an-7	3-277
97	al-6	am-7	ak-6	an-7	3-278
98	al-7	am-7	ak-7	an-7	3-279
99	al-8	am-7	ak-8	an-7	3-280
100	al-9	am-7	ak-9	an-7	3-281
101	al-10	am-7	ak-10	an-7	3-283
102	al-11	am-7	ak-11	an-7	3-284

## 【0293】

上記表 15 及び 16 において、 $a n - 1 \sim a n - 7$  は以下の基を示す。

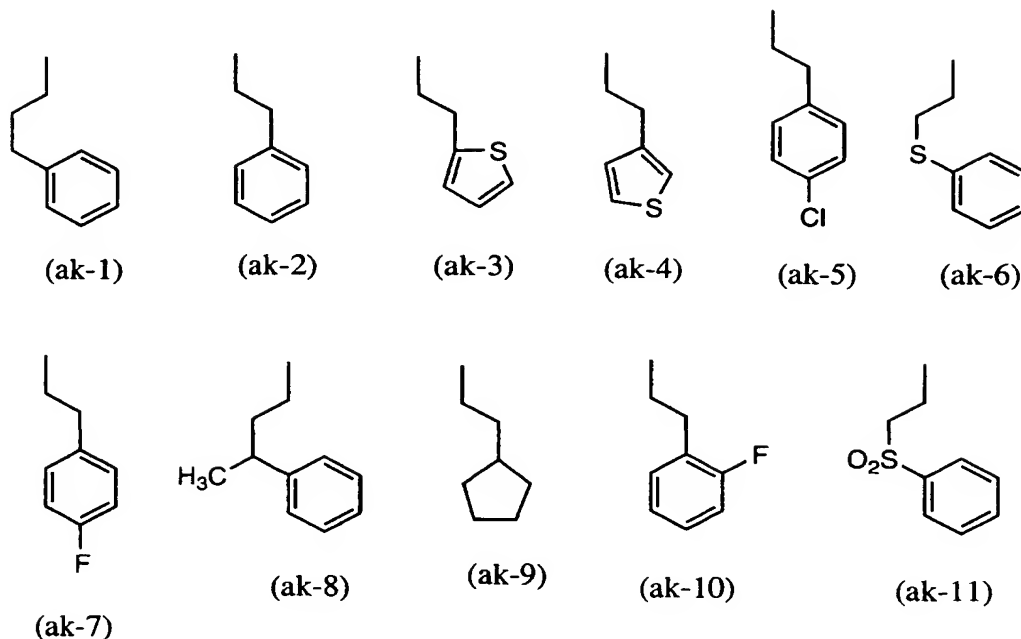
## 【化 47】



## 【0294】

上記表 15 及び 16 において、 $a k - 1 \sim a k - 11$  は以下の基を示す。

## 【化 48】



実施例 30～102 で用いたアルコール (a1-1) ～ (a1-11) は以下のとおりである。

a1-1 は、3-フェニル-1-プロパノール (東京化成社製)、a1-2 は、フェネチルアルコール (東京化成社製)、a1-3 は、2-(2-チエニル) エタノール (アルドリッチ社製)、a1-4 は、2-(3-チエニル) エタノール (アルドリッチ社製)、a1-5 は、4-クロロフェネチルアルコール (東京化成社製)、a1-6 は、2-(フェニルチオ) エタノール (アルドリッチ社製)、a1-7 は、4-フルオロフェネチルアルコール (アルドリッチ社製)、a1-8 は、3-フェニル-1-ブタノール (アルドリッチ社製)、a1-9 は、2-シクロペンチルエタノール (東京化成社製)、a1-10 は、2-フルオロフェネチルアルコール (アルドリッチ社製)、a1-11 は、2-(フェニルスルホニル) エタノールである。

実施例 30～102 で用いたアミン (am-1) ～ (am-7) は以下のとおりである。

am-1 は、中間体 64、am-2 は、中間体 65、am-3 は、中間体 66、am-4 は、中間体 67、am-5 は、中間体 68、am-6 は、中間体 69、



a m-7 は、中間体 70 である。

### 【0295】

#### 参考例 1

##### 4-ブロモ-5-アミノイソキノリン

##### (工程 A) 4-ブロモ-5-ニトロイソキノリンの合成

強撈拌下、濃硫酸 (36 ml) に 4-ブロモイソキノリン (10.0 g、東京化成社製) を 10℃ を越えない程度で加え、しばらく撈拌して完溶させた。硝酸カリウム (4.9 g、関東化学社製) を濃硫酸 (20 ml) に溶解し、これを先の溶液に -5℃ 以下で滴下し、この温度を保ったままさらに 2 時間撈拌した。薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で 4-ブロモイソキノリンが消失したことを確認した後、強撈拌下、反応液を冷アンモニア水 (200 ml、和光純薬社製) にゆっくり注いだ。15 分撈拌した後、酢酸エチル (各 150 ml) で 3 回抽出し、合わせた有機層を水 (250 ml)、飽和食塩水 (250 ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、酢酸エチルで再結晶することにより標記化合物 (5.9 g) を濃黄色針状結晶として得た。

### 【0296】

##### (工程 B) 4-ブロモ-5-アミノイソキノリンの合成

上述の如く合成した 4-ブロモ-5-ニトロイソキノリン (1.0 g) と塩化第一スズ 2 水和物 (4.5 g、和光純薬社製) をエタノール (30 ml) に懸濁させ、これに濃塩酸 (2.3 ml) を加え、80℃ で 30 分、さらに室温で 12 時間撈拌した。反応液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH を 12 に調整した。目的物を酢酸エチル (各 100 ml) で 3 回抽出し、合わせ有機層を水 (200 ml)、飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製することにより、標記化合物 (4.93 mg) を黄色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.23 (2H, br. s), 6.92 (1H, dd,  $J=1.6, 7.3\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, m), 8.50 (1

H, s), 8.98 (1H, s)

【0297】

参考例 2

N-[(5-イソキノリル)スルホニル]エチレンジアミン(中間体49)の合成

イソキノリン-5-スルホニルクロリド塩酸塩(33g)をジクロロメタン(300ml)及び水(300ml)に加え、激しく攪拌しながら、水層のpHが5~6になるまで炭酸水素ナトリウムを加え、さらにジクロロメタンで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液をエチレンジアミン(30g)のジクロロメタン(600ml)溶液に氷冷下、2時間かけて滴下し、室温で30分間、攪拌した。反応終了後、激しく攪拌しながら、希塩酸を加え、水層のpHを8程度にした。有機層と水層を分液後、水層を取り出し、炭酸カリウムを加え、飽和溶液にし、ジクロロメタン(600ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(22.9g)を得た。

【0298】

参考例 3

N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,3-プロピレンジアミン(中間体50)の合成

参考例2の方法に準じて、イソキノリン-5-スルホニルクロリド塩酸塩(20g)及び1,3-プロピレンジアミン(22.2g)を用いて反応を行い、標記化合物(16.3g)を得た。

参考例 4

N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,4-ブチレンジアミン(中間体51)の合成

参考例2の方法に準じて、イソキノリン-5-スルホニルクロリド塩酸塩(18.8g)及び1,4-ブチレンジアミン(25g)を用いて反応を行い、標記化合物(12.3g)を得た。

【0299】

## 参考例 5

N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,3-シクロヘキサンジアミン (中間体 52) の合成

(工程 A) 3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミン (中間体 53) の合成

3-ジアミノシクロヘキサンジアミン (25 g) をクロロホルム (500 ml) に溶解させ、氷冷攪拌下、二炭酸ジ-tert-ブチル (23.9 g) を加えて、室温下、16 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタンと飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=100:10:1) で精製し、標記化合物 (16 g) を得た。

## 【0300】

(工程 B) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,3-シクロヘキサンジアミン (中間体 54) の合成  
イソキノリン-5-スルホニルクロリド塩酸塩 (8 g) をジクロロメタン (80 ml) 及び水 (80 ml) に加え、激しく攪拌しながら、水層の pH が 5~6 になるまで炭酸水素ナトリウムを加え、さらにジクロロメタンで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を上記中間体 53 (6.5 g) 及びトリエチルアミン (4.3 ml) を含有するジクロロメタン (50 ml) 溶液に氷冷下滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1) で精製し、標記化合物 (6 g) を得た。

(工程 C) N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,3-シクロヘキサンジアミンの合成

上記で得た中間体 54 (6 g) を 10% 塩酸メタノール溶液 (50 ml) に加え、加熱還流下 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタン及びエタノールの混合溶媒に溶解させ、飽和炭酸カリウム水溶液を加え、激しく振とう

させ、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (4.9 g) を得た。

#### 【0301】

##### 参考例 6

N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-2,2-ジメチル-1,3-プロピレンジアミン (中間体 55) の合成

(工程 A) 3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチルプロピルアミン (中間体 56) の合成

2,2-ジメチル-1,3-プロピレンジアミン (25 g) に水 (340 ml) 及び t-ブチルアルコール (200 ml) に加え、氷冷下 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20.5 ml)、二炭酸ジ-tert-ブチル (21.4 g) の t-ブチルアルコール溶液を順次加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒 (t-ブチルアルコール) を減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、標記化合物 (6 g) を得た。

(工程 B) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(5-イソキノリル)スルホニル]-2,2-ジメチル-1,3-プロピレンジアミン (中間体 57) の合成

参考例 5 の工程 B に準じて、イソキノリン-5-スルホニルクロリド塩酸塩 (7.8 g)、中間体 56 (5.97 g) を用いて反応を行い、標記化合物 (11.36 g) を得た。

(工程 C) N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-2,2-ジメチル-1,3-プロピレンジアミンの合成

参考例 5 の工程 C に準じて、中間体 57 (11 g) を 10% 塩酸メタノール (80 ml) を用いて反応を行い、標記化合物 (7.58 g) を得た。

#### 【0302】

##### 参考例 7

N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,4-キシリレンジアミン (中間

体 58) の合成

(工程 A) 4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンジルアミン (中間体 59) の合成

参考例 6 の工程 A に準じて、p-キシリレンジアミン (25 g) を用いて反応を行い、標記化合物 (9 g) を得た。

(工程 B) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(5-イソキノリル) スルホニル]-1, 4-キシリレンジアミン (中間体 60) の合成

参考例 5 の工程 B に準じて、イソキノリン-5-スルホニルクロリド塩酸塩 (10 g)、中間体 59 (8.96 g) を用いて反応を行い、標記化合物 (13.3 g) を得た。

(工程 C) N-[(5-イソキノリル) スルホニル]-1, 4-キシリレンジアミンの合成

参考例 5 の工程 C に準じて、中間体 60 (6 g) を 10% 塩酸メタノール (20 ml) を用いて反応を行い、標記化合物 (3.7 g) を得た。

### 【0303】

参考例 8

N-[(5-イソキノリル) スルホニル]-1, 3-キシリレンジアミン (中間体 61) の合成

(工程 A) 3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) ベンジルアミン (中間体 62) の合成

参考例 6 の工程 A に準じて、m-キシリレンジアミン (25 g) を用いて反応を行い、標記化合物 (8 g) を得た。

(工程 B) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N'-[(5-イソキノリル) スルホニル]-1, 3-キシリレンジアミン (中間体 63) の合成

参考例 5 の工程 B に準じて、イソキノリン-5-スルホニルクロリド塩酸塩 (9 g)、中間体 62 (8 g) を用いて反応を行い、標記化合物 (11.3 g) を得た。

(工程 C) N-[(5-イソキノリル) スルホニル]-1, 3-キシリレンジアミンの合成

参考例 5 の工程 C に準じて、中間体 63 (5 g) を 10% 塩酸メタノール (20 ml) を用いて反応を行い、標記化合物 (3.1 g) を得た。

#### 【0304】

##### 参考例 9

クラウンにトリチルリンカーを介して担持された N-[(5-イソキノリル)スルホニル]エチレンジアミン (中間体 64) の合成

カイロンテクノロジー社 (現 Mitocore 社) 製のトリチルリンカーを有するシンフェーズクラウン (I シリーズ、 $8.3 \mu\text{mol}/\text{クラウン}$ ) の水酸基を、ジクロロメタン/塩化アセチル混合溶媒に 18 時間作用させ、ジクロロメタンで 2 回洗浄することによって塩素化した。次いで、得られたトリチルクロリドクラウンに、参考例 2 の中間体 49 と N-メチルモルフォリンのジメチルホルムアミド溶液を 21 時間作用させ、得られたクラウンをジメチルホルムアミド、メタノール、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄することにより標記化合物を得た。

#### 【0305】

##### 参考例 10

クラウンにトリチルリンカーを介して担持された N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,3-プロピレンジアミン (中間体 65) の合成

参考例 9 の方法に準じて、中間体 49 の代わりに参考例 3 の中間体 50 を用いて反応を行い、標記化合物を得た。

##### 参考例 11

クラウンにトリチルリンカーを介して担持された N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,4-ブチレンジアミン (中間体 66) の合成

参考例 9 の方法に準じて、中間体 49 の代わりに参考例 4 の中間体 51 を用いて反応を行い、標記化合物を得た。

##### 参考例 12

クラウンにトリチルリンカーを介して担持された N-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,3-シクロヘキサレンジアミン (中間体 67) の合成

参考例 9 の方法に準じて、中間体 49 の代わりに参考例 5 の中間体 52 を用いて反応を行い、標記化合物を得た。

## 【0306】

## 参考例 13

クラウンにトリチルリンカーを介して担持されたN-[(5-イソキノリル)スルホニル]-2,2-ジメチル-1,3-プロピレンジアミン(中間体68)の合成

参考例9の方法に準じて、中間体49の代わりに参考例6の中間体55を用いて反応を行い、標記化合物を得た。

## 参考例 14

クラウンにトリチルリンカーを介して担持されたN-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,4-キシリレンジアミン(中間体69)の合成

参考例9の方法に準じて、中間体49の代わりに参考例7の中間体58を用いて反応を行い、標記化合物を得た。

## 参考例 15

クラウンにトリチルリンカーを介して担持されたN-[(5-イソキノリル)スルホニル]-1,3-キシリレンジアミン(中間体70)の合成

参考例9の方法に準じて、中間体49の代わりに参考例8の中間体61を用いて反応を行い、標記化合物を得た。

## 【0307】

試験例1:細胞内のミオシン制御軽鎖のリン酸化体量に対する作用

健常人ボランティアより採取した末梢血50-100mlを、モノポリ分離液(大日本製薬(株)社製)を用いて遠心分離し、好中球画分を調製した。好中球はPBS(-)で洗浄後、Hanks Balanced Salt Solution(HBSS+,ギブコ社製)に再懸濁して、細胞浮遊液( $8 \times 10^6$ /ml)とした。該細胞浮遊液は、 $5 \times 10^6$ /mlに希釈し、0.4mlずつエッペンドルフチューブに分注した後、種々の濃度の被験化合物溶液を0.1mlずつ加え、25℃で5分間反応させた。反応後、0.1mlのトリクロロ酢酸溶液を添加して軽くふり混ぜ、12000rpmで遠心(4℃、5min)して上清を除去した。次に3 $\mu$ lの1M Tris溶液を加えてから、さらに抽出バッファ(8M 尿素 0.02% 2-メルカプトエタノール 0.002% ブロムフェノールブルー)50 $\mu$ lと混ぜて、室温で1時間静置した。その後、スピンカラム(ミリポア社製、0.45 $\mu$ m)にかけて不溶

物を除いてから、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動のサンプルバッファ（終濃度25mM Tris-HCl pH6.8 2.5% 2-メルカプトエタノール 2%ドデシル硫酸ナトリウム 5% スクロース 0.002%ブロムフェノールブルー）を加え、各サンプル10  $\mu$ lずつを電気泳動した。

#### 【0308】

泳動後のゲルはニトロセルロースメンブレン（BioRad社製）にブロッティングして、5%スキムミルクでブロッキングした後、リン酸化されたミオシン制御軽鎖を特異的に認識する抗体pLC1（Sakurada K. ら、Am. J. Physiol., 274, C1563-C1572, 1998）、西洋ワサビペルオキシダーゼをコンジュゲートしたロバ抗マウスIgG（ケミコン社製）を順に反応させ、ECL plusキット（アマシャムファルマシア社製）を用いて、リン酸化ミオシン制御軽鎖のバンドをフィルム上に検出した。このバンドをデンストメーターにより定量化した。この値を用いて、ミオシン制御軽鎖リン酸化の阻害率（%）は次式により算出した。

#### 【0309】

リン酸化阻害率（%）＝（1－被験化合物を添加した群のリン酸化ミオシン制御軽鎖バンド強度／被験化合物無添加群のリン酸化ミオシン制御軽鎖バンド強度）  
×100

また、被験化合物の濃度を変えてリン酸化阻害率を算出し、その阻害率が50%となる化合物濃度を求めてIC<sub>50</sub>とした。

結果を下記の表に示す。本発明の化合物群は、ミオシン制御軽鎖リン酸化を阻害することが明らかとなった。

#### 【0310】



【表 17】

被験化合物	ミオシン制御軽鎖	被験化合物	ミオシン制御軽鎖
	リン酸化阻害 ( $IC_{50}$ : $\mu M$ )		リン酸化阻害 ( $IC_{50}$ : $\mu M$ )
H-7	80.0	実施例 25	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 1	0.8	実施例 26	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 2	0.8	実施例 27	$20 \geq IC_{50} > 1$
実施例 4	30.0	実施例 30	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 5	0.8	実施例 32	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 6	20.0	実施例 33	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 7	30.0	実施例 34	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 8	0.3	実施例 38	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 9	15.0	実施例 39	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 10	10.0	実施例 40	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 11	$20 \geq IC_{50} > 1$	実施例 41	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 12	20.0	実施例 42	$20 \geq IC_{50} > 1$
実施例 13	20.0	実施例 43	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 14	$40 \geq IC_{50} > 20$	実施例 44	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 15	15.0	実施例 45	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 16	$40 \geq IC_{50} > 20$	実施例 48	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 18	$40 \geq IC_{50} > 20$	実施例 51	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 20	1.8	実施例 57	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 23	$20 \geq IC_{50} > 1$	実施例 71	$40 \geq IC_{50} > 20$
実施例 24	$20 \geq IC_{50} > 1$		

## 【0311】

## 試験例 2: 血管収縮阻害作用

ラット (Wistar, 11週齢) を放血致死後、開腹し、胸部大動脈を摘出した。血管を常法に従い (Asano, T., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241, pp.1033-1040, 1987)、約3mmの長さのリング状に切り、95%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通したクレブス・ヘンズライト栄養液を満たした10mlオーガンバスに吊るした。血管の一方を等尺性トランスデューサー (日本光電FDピックアップTB-912T)

に接続し、2.5gの静止張力をかけ、血管の収縮および弛緩反応を記録した。  
 フェニレフリン（シグマ社製、1  $\mu$ M）で収縮させた後、被検化合物（1  $\mu$ M）を  
 添加しその収縮阻害作用を観察した。被検化合物添加直前のフェニレフリン収縮  
 を100%とし、各被検化合物の収縮阻害作用を弛緩率として下記表に示した。  
 H-7：1-（5-イソキノリンスルホニル）-2-メチルピペラジン（生化学  
 工業社製）

【0312】

【表18】

被験化合物 (1 $\mu$ M)	血管収縮阻害作用 弛緩率 (%)
生理食塩水	0
H-7	22.0
実施例1	73.8
実施例7	64.3
実施例20	82.8

よって、これらの化合物は、特に、細胞の収縮に関連した疾患の予防および/ま  
 たは治療のための医薬として有用であることが確認された。

【0313】

試験例3：眼圧降下作用

体重約2kgの日本白色ウサギを試験1週間前より固定箱に入れ馴化した。眼科  
 用表面麻酔剤（ベノキシール）を左眼に点眼投与した後、眼圧測定器（クラシッ  
 ク30、ソーラン社）を用いて眼圧を測定した。眼圧の初期値を測定後、被検化  
 合物（1%水溶液）50  $\mu$ lを左眼に点眼し、2時間後の眼圧を測定した。被験  
 化合物の眼圧降下作用を、眼圧の初期値に対する降下の割合（%）として下記表  
 に示した。

【0314】

【表 19】

被験化合物	眼圧降下作用
(1%)	降下率 (%)
生理食塩水	0
実施例 7	30.1
実施例 12	13.3
実施例 20	35.7
実施例 24	35.72

よって、これらの化合物は、特に、緑内障の予防および/または治療のための医薬として有用であることが確認された。

## 【0315】

## 試験例 4：好中球の遊走阻害作用

健常人ボランティアより採取した末梢血50-100mlから、試験例 1 に記載の方法で好中球を分離し、細胞浮遊液 ( $8 \times 10^6 / \text{ml}$ ) を得た。次に種々の濃度の被験化合物溶液を各ウェル125  $\mu\text{l}$ 、96穴プレートに分注し、この細胞浮遊液を等量加えて、室温下で5分間プレインキュベートした。この間に、下室にFMLP (シグマ社製、1  $\mu\text{M}$ ) 溶液を加えてBoyden Chamberをセットし、上室にプレインキュベート後の細胞浮遊液を各ウェル200  $\mu\text{l}$ ずつ加えて、37℃、5%炭酸ガス下で30分遊走させた。遊走後のフィルタを回収し、Chamber上室に向いていた面に付着している非遊走細胞を注意深く拭い取ってから、裏面の遊走細胞をディフクイック染色液 (国際試薬 (株) 社製) で染色し、水洗乾燥後595nmの吸光度を測定した。被験化合物の遊走阻害率 (%) は次式により算出した。

## 【0316】

遊走阻害率 (%) =  $(1 - \text{被験化合物を添加した群の吸光度} / \text{被験化合物無添加群の吸光度}) \times 100$

また、被験化合物の濃度を変えて遊走阻害率を算出し、その阻害率が50%となる化合物濃度を求めてIC<sub>50</sub>とした。結果を下記の表に示す。本発明の化合物群は、先行技術であるH-7に比べて強い活性を有していた。

## 【0317】

## 【表20】

$H-7 > 40 \mu M$

$40 \mu M > IC_{50} > 10 \mu M$ なる化合物群

実施例15、実施例16、実施例18、実施例21、  
実施例25、実施例26、実施例31、実施例35、  
実施例37、実施例38、実施例39、実施例46、  
実施例47、実施例48、実施例50、実施例51、  
実施例57、実施例59、実施例70、実施例71、  
実施例73、実施例79

$10 \mu M \geq IC_{50} > 1 \mu M$ なる化合物群

実施例2、実施例4、実施例6、実施例9、実施例10、  
実施例11、実施例12、実施例13、実施例14、  
実施例20、実施例23、実施例24、実施例28、  
実施例30、実施例32、実施例33、実施例34、  
実施例40、実施例41、実施例42、実施例43、  
実施例44、実施例45

$1 \mu M \geq IC_{50}$ なる化合物群

実施例1、実施例5、実施例8

よって、これらの化合物は、特に、細胞の遊走に関連した疾患の予防および/または治療のための医薬として有用であることが確認された。

## 【0318】

試験例5：気道炎症抑制作用

Henderson, WR., et al., Am. J. Respir. Cric. Care Med., 165(1) pp108-116, 2002に準じて、気道炎症抑制作用を確認した。BALB/c系雌性マウス（7週令）を1群7匹、対照群11～12匹として試験に用いた。オブアルブミン（OV

A: シグマ社製、100 ng)・水酸化アルミニウム 1 mg を腹腔内投与して初回感作を行い、2週間後にOVA 10 ng を皮下投与して追加感作した。さらに1週間後に被験化合物 (30 mg/kg) を0.5%カルボキシメチルセルロースを含む水に溶解し、試験動物に対して1日1回、5日間経口投与した。また対照群には、0.5%カルボキシメチルセルロースを含む水のみを同様に投与した。その1時間後、2%OVAを10分間経口的に吸入させ、気道炎症反応を惹起した。また、被験化合物を供試しない対照群を分割し、2%OVAを吸入させて惹起した群を陽性対照群 (7匹) とし、同様に生理食塩水を吸入させた群を陰性対照群 (4~5匹) とした。24時間後、試験動物の肺腔を生理食塩水で洗浄し、浸潤した全白血球細胞数 (WBC) をカウントした。

【0319】

【表21】

被験化合物	総WBC数
	x 10E5/ml/mouse
感作なし	100
生理食塩水	400
実施例1	300
実施例2	200
実施例7	400
実施例10	150
実施例12	100

よって、これらの化合物は、特に、細胞の遊走に関連した疾患の予防および/または治療のための医薬として有用であることが確認された。

また、これらの化合物は、30 mg/kg、5日間の連日経口投与試験 (マウス) において、異常を認めず安全であった。

【0320】

試験例6: 細胞内のカルシウム濃度の上昇に対する作用

試験例1記載の方法により、好中球画分を調製した。ヒト好中球画分にFura

2-AM (シグマ社) を終濃度  $3\ \mu\text{M}$  となるように添加し、 $37^\circ\text{C}$  で 1 時間インキュベーションした。遠心分離 ( $250\ \text{g}$  で 5 分間) 後に上清を捨て、好中球を Hanks Balanced Salt Solution (HBSS、ギブコ社) に再懸濁して、細胞内カルシウム濃度測定用細胞浮遊液 ( $8 \times 10^6/\text{ml}$ ) を調製した。30 分間室温にて細胞内カルシウム濃度測定用細胞浮遊液を静置した後、細胞内カルシウム濃度測定用細胞浮遊液  $490\ \mu\text{l}$  をキュベットに入れ、終濃度が  $1\ \mu\text{M}$  となるように塩化カルシウム溶液  $10\ \mu\text{l}$  を添加し、細胞内カルシウム濃度測定装置 (CAF 110、日本分光社製) にセットした。fMLP (シグマ社製) 溶液を終濃度  $1\ \mu\text{M}$  となるように添加し、 $340\ \text{nm}$  及び  $380\ \text{nm}$  の蛍光強度である F340 及び F380 を測定し、細胞内カルシウム濃度の指標として R 値 ( $\text{F}340/\text{F}380$ ) を求めた。被検化合物 ( $1\ \mu\text{M}$ ) を fMLP 添加 3 分前に添加し、細胞内カルシウム濃度に対する作用を観察した。被検化合物非添加時の最大 R 値を 100% とし、各被検化合物添加時の最大 R 値の割合を下記表に示した。本発明の化合物群は、fMLP 刺激により起こる細胞内カルシウム濃度の上昇にほとんど影響しないことが明らかとなった。

## 【0321】

【表 22】

被験化合物	最大 R 値 (%)
なし	100
実施例 1	98
実施例 2	99
実施例 5	98
実施例 7	101
実施例 10	99
実施例 8	99
実施例 20	100

## 【0322】

## 試験例 7: ミオシンリン酸化酵素 (MLCK) 活性に対する作用

ミオシンリン酸化酵素 (MLCK) はニワトリ砂のう平滑筋より従来法により精製した (Yoshida, M., et al., J. Biochem., 99, pp.1027-1036, 1986)。基質であるミオシン制御軽鎖はニワトリ砂のう平滑筋より従来法により精製した (Grand, R. J., et al., Biochem. J., 211, pp.267-272, 1983)。MLCKの活性測定は抗リン酸化制御軽鎖認識抗体 (Sakurada, K., et al., Am. J. Physiol., 274, C1563-C1572, 1998) を使用した ELISA 法によって測定した (Sakurada, K., et al., J. Biochem., 115, pp.18-21, 1994)。MLC を phosphate-buffer saline (PBS, シグマ社) にて 5.0 g/ml の濃度に希釈し、96 穴イムノプレート (ヌンク社) に 100  $\mu$ l ずつ添加し、4℃で一晩放置した。各穴を PBS で洗浄後、100  $\mu$ M ATP、3 mM  $MgCl_2$ 、1 mM  $CaCl_2$ 、100 ng/ml カルモジュリン (シグマ社)、100 ng/ml MLCK を含む 25 mM Tris/HCl 緩衝液 pH 7.4 (緩衝液 A) を各穴に添加し、30℃で 10 分間インキュベーションした。20% リン酸水溶液を各穴に 100  $\mu$ l ずつ添加し酵素反応を停止した。0.1% Tween 20 を含む 25 mM Tris/HCl 緩衝液 (TTBS) にて各穴を洗浄後、抗リン酸化 MLC 認識抗体 (Sakurada, K., et al., Am. J. Physiol., 274, C1563-C1572, 1998) を各穴に 100  $\mu$ l ずつ添加し、室温で 90 分間インキュベーションした。

## 【0323】

TTBS にて各穴を洗浄後、HRP 標識-抗マウス IgG 抗体 (バイオラッド社) を各穴に 100  $\mu$ l ずつ添加し、室温で 90 分間インキュベーションした。TTBS にて各穴を洗浄後 HRP の基質であるオルトフェニレンジアミン (シグマ社) および過酸化水素水 (0.03%) を含む 25 mM クエン酸緩衝液 pH 5.0 を各穴 100  $\mu$ l ずつ添加し、5 分間室温でインキュベーションした。4 N 硫酸を各穴に 50  $\mu$ l ずつ添加して反応を停止後、イムノプレートリーダー (バイオラッド社) にて吸光度を測定した。被験化合物の濃度を変えて緩衝液 A に添加し MLCK 活性阻害率を算出し、その阻害率が 50% となる化合物濃度を求めて IC<sub>50</sub> とした。結果は下記表に示す通りである。

本発明の化合物群は、MLCKをほとんど阻害しないことが明らかとなった。

【0324】

【表23】

被験化合物	ミオシン軽鎖リン酸化酵素阻害作用
	IC <sub>50</sub> (μM)
実施例 1	>50
実施例 2	>50
実施例 7	>50
実施例 10	>30
実施例 8	>50
実施例 20	>100

【0325】

【発明の効果】

一般式(1)で表される本発明の化合物はミオシン制御軽鎖リン酸化阻害活性を有しており、例えば、各種細胞の収縮に関連した疾患、各種細胞の遊走に関連した疾患、各種細胞の放出に関連した疾患、各種細胞の凝集に関連した疾患、各種細胞の転写に関連した疾患などの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

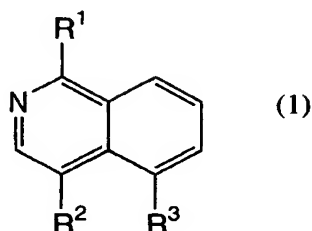


【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 下記の式 (1) :

【化 1】



[R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基などを示し；R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、－(C<sub>2-3</sub>アルキレン)O(G<sup>1</sup>) (G<sup>1</sup>は水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す) などを示し；R<sup>3</sup>は、－O－X－C(A<sup>1</sup>)(A<sup>11</sup>)－C(A<sup>2</sup>)(A<sup>21</sup>)－NH－A<sup>3</sup> (A<sup>1</sup>、A<sup>11</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>21</sup>、及びA<sup>3</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し；Xは、プロピレン基、ブチレン基などを示し、A<sup>3</sup>及びA<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>及びA<sup>1</sup>、並びにA<sup>2</sup>及びA<sup>1</sup>からなる群から選ばれる1個以上の組み合わせに含まれる2個の基はアルキレン部分によって連結されて5員、又は6員の環を形成してもよい) などの基を示す] で表される、ミオシン制御軽鎖リン酸化を阻害する医薬の有効成分として有用な化合物又はその塩。

特願 2 0 0 2 - 2 1 2 0 5 3

## 出願人履歷情報

識別番号

$$[0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 3 \ 3]$$

1. 變更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

名称变更

住所

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏 名

旭化成株式会社

## 2. 變更年月日

2003年 4月22日

[変更理由]

名称变更

## 住所変更

住所

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏 名

旭化成株式会社